

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ CỦA HE-4, CA-125 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Tôn Thất Ngọc¹, Trần Thị Minh Diễm²,
Lê Thị Phương Anh¹, Lê Thị Thu Hà¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của HE-4, CA-125 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh trên 90 bệnh nhân, trong đó: 30 là ung thư buồng trứng, 30 trường hợp có khối u buồng trứng lành tính (nhóm chứng 1) và 30 trường hợp có chỉ số hóa sinh bình thường và trên siêu âm không có hình ảnh khối u buồng trứng (nhóm chứng 2). Các bệnh nhân có khối u buồng trứng được chẩn đoán là ung thư hoặc u lành tính dựa vào kết quả sinh thiết. Tất cả các bệnh nhân được định lượng HE-4, CA-125. Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư buồng trứng để xác định giá trị điểm cắt HE-4, CA-125 bằng phần mềm Medcalc.

Kết quả: Trong việc chẩn đoán ung thư buồng trứng, với điểm cắt HE-4 >114,7 pmol/L cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 90% và 86,67%; và diện tích dưới đường cong AUC = 0,909; p = 0,0001. Nồng độ trung bình HE-4 ở nhóm ung thư buồng trứng là (241,9 ± 203,81) pmol/L, nhóm chứng 1 (82,9 ± 30,68) pmol/L và nhóm chứng 2 (35,9 ± 11,09) pmol/L. Với điểm cắt CA-125 > 37,6 IU/mL cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 80% và 83,33% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,901; p = 0,0001. Nồng độ trung bình CA-125 ở nhóm ung thư buồng trứng là 180,5 IU/mL, nhóm chứng 1 (29,5 ± 13,98) IU/mL và nhóm chứng 2 (20,3 ± 7,20) IU/mL.

Kết luận: Giá trị HE-4 là 114,7 pmol/L và CA-125 là 37,6 IU/mL là điểm cắt chẩn đoán sớm ung thư buồng trứng.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, HE-4, CA-125, giá trị điểm cắt.

ABSTRACT

RESEARCH CONCENTRATION OF HE-4, CA-125 IN PATIENTS OVARIAN CANCER

Ton That Ngoc¹, Tran Thi Minh Diem²,
Le Thi Phuong Anh¹, Le Thi Thu Ha¹

Objective: Evaluate the sensitivity, specificity of HE-4, CA-125 in patients with ovarian cancer

Subjects and Methods: cross-sectional descriptive study 90 patients, including 30 patients with ovarian cancer, 30 patients with benign ovarian tumors (control group 1) and 30 patients with indexation biochemistry normal on ultrasound and have no ovarian tumors (control group 2). Patients with ovarian

1. Bệnh viện TW Huế
2. Trường ĐHYD Huế

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS Phạm Nguyễn Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Tôn Thất Ngọc
- Email: ngoc08062002@gmail.com ĐT: 0914425689

tumors diagnosed as benign tumors or cancer based on biopsy results. All patients were quantitative HE-4, CA-125. Reviewed sensitivity, specificity of ovarian cancer diagnosis to determine cut-off value HE-4, CA-125 tape software Medcalc.

Results: With cut-off value HE-4 > 114.7 pmol/L for the sensitivity and specificity of respectively 90% and 86.67%, and area under the curve was AUC = 0.909, $p = 0.0001$. The average concentration HE-4 in ovarian cancer group was (203.81 ± 241.9) pmol/L, control group 1 (82.9 ± 30.68) pmol/L and control group 2 (35.9 ± 11.09) pmol/L. With cut-off value CA-125 > 37.6 IU/mL for the sensitivity and specificity of optimal (80% and 83.33%) and area under the curve was AUC = 0.901, $p = 0.0001$. Average concentration of CA-125 in ovarian cancer group was 180.5 IU / mL, control group 1 (29.5 ± 13.98) IU/mL and 2 control groups (20.3 ± 7.20) UI/mL.

Conclusion: The concentration of HE-4 is 114,7 pmol/L and CA-125 is 37,6 IU/mL can be used as cut- off value for early diagnosis ovarian cancer.

Key words: Ovarian cancer, HE-4, CA-125, cut- off value..

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là một trong những ung thư đường sinh dục thường gặp nhất ở phụ nữ. Ung thư buồng trứng (UTBT) ở giai đoạn sớm có tiên lượng tốt nếu được điều trị, nhưng hầu hết bệnh đều được chẩn đoán khi đã muộn, khoảng 70% được chẩn đoán ở giai đoạn III và IV, do đó tỷ lệ sống sót chỉ khoảng 10-30%. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, trong năm 2009 có khoảng 21.550 phụ nữ được chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) và 14.600 trường hợp tử vong do bệnh này. Tỷ lệ tử vong cao chủ yếu do phát hiện muộn và có xu hướng liên quan đến di căn lan tỏa và tái phát [3].

Ung thư buồng trứng có thể gặp ở phụ nữ trẻ (14–15 tuổi), tuổi trung bình là 60 tuổi và gặp nhiều ở phụ nữ sau mãn kinh. Chẩn đoán sớm UTBT rất quan trọng, tuy nhiên triệu chứng sớm thường nghèo nàn, không đặc hiệu và bị bỏ sót vì nhiều lý do khác nhau. Với sự phát triển của Y học hiện đại với nhiều phương pháp giúp chẩn đoán ung thư như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, kỹ thuật chụp cắt lớp bằng bức xạ Positron ... Và mô bệnh học luôn được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán ung thư buồng trứng [1], [10].

Hiện nay, chẩn đoán huyết thanh với một số chất chỉ điểm ung thư được sử dụng phổ biến tại nhiều bệnh viện trong nước và các nước trên thế giới. Các chất chỉ điểm không những giúp chẩn đoán mà còn

theo dõi điều trị trong đó có HE-4 và CA-125.

Do đó, để góp phần giúp chẩn đoán và theo dõi điều trị UTBT, đặc biệt trong chẩn đoán phân biệt giữa u lành tính và u ác tính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của HE-4, CA-125 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

2.1.1. Nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng: Gồm những bệnh nhân được chẩn đoán UTBT bởi kết quả mô bệnh học và điều trị ở Phòng Sản phụ khoa Bv TW Huế từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 8 năm 2012.

+ Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có khối u buồng trứng kèm có thai, hoặc chưa trứng, các bệnh lý khác như ung thư cổ tử cung, ung thư đường tiêu hóa...

2.1.2. Nhóm chứng 1 (nhóm bệnh nhân có khối u buồng trứng lành tính)

Chọn 30 bệnh nhân được chẩn đoán khối u buồng trứng lành tính bởi kết quả mô bệnh học, điều trị tại Phòng Sản phụ khoa Bv TW Huế từ tháng 4 năm 2011 đến tháng 8 năm 2012.

2.1.3. Nhóm chứng 2 (nhóm người bình thường, khỏe mạnh)

Chọn 30 người đến khám sức khỏe tại phòng

Nghiên cứu nồng độ của HE-4, Ca-125 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng

khám Bv TW Huế, có các chỉ số về Hóa sinh bình thường và trên siêu âm không có khối u buồng trứng.

2.2. Phương pháp: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang

HE-4 được thực hiện theo phương pháp miễn dịch vi hạt hóa phát quang (CMIA) trên máy miễn dịch Architect i1000 tự động tại Khoa Hóa Sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

CA-125 được thực hiện theo nguyên tắc Sandwich, trên máy miễn dịch máy Elecsys 2010 tự động tại Khoa Hóa Sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: với sự hỗ trợ của phần mềm Medcalc v10.0.1

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

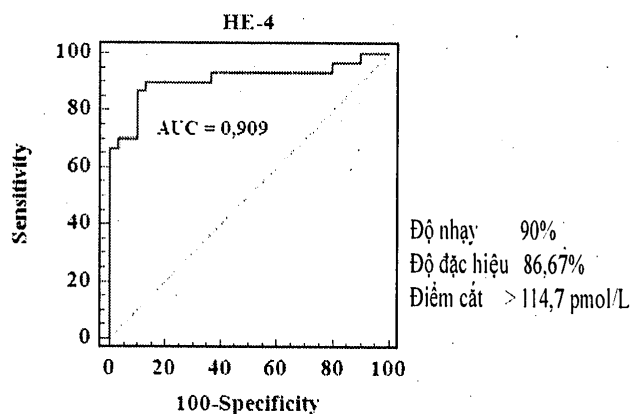
3.1. Xác định điểm cắt của HE-4 ở nhóm UTBT với nhóm chứng 1

Bảng 3.1. Phân bố nồng độ HE-4 ở nhóm UTBT và các nhóm chứng

Nồng độ HE-4 (pmol/L)	Nhóm UTBT (p ₀)		Nhóm chứng 1 (p ₁)		Nhóm chứng 2 (p ₂)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
≤ 114,7	3	10	26	84,6	30	100
> 114,7	27	90	4	15,4	0	0
Tổng cộng	30	100	30	100	30	100
$\bar{X} \pm SD$	241,9 ± 203,81 Giá trị thấp nhất: 46,2 Giá trị cao nhất: 945,2		82,9 ± 30,68 Giá trị thấp nhất: 36,5 Giá trị cao nhất: 148,2		35,9 ± 11,09 Giá trị thấp nhất: 17,3 Giá trị cao nhất: 58,5	
p	p ₍₀₋₁₎ < 0,05 ; p ₍₀₋₂₎ < 0,05					

Nồng độ trung bình của nhóm UTBT là (241,9 $\pm$ 203,81) pmol/L, giá trị thấp nhất 46,2pmol/L, giá trị cao nhất 945,2pmol/L, cao hơn nhiều so với nhóm chứng 1 (82,9 $\pm$ 30,68) pmol/L và cũng cao hơn nhiều so với nhóm chứng 2 (35,9 $\pm$ 11,09) pmol/L. Sự khác biệt về nồng độ trung bình của HE-4 ở nhóm UTBT với các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p_{(0-1)} < 0,05$; $p_{(0-2)} < 0,05$).

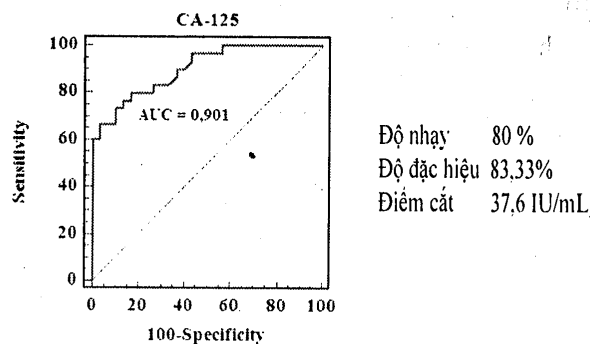
3.3. Xác định điểm cắt của CA-125 ở nhóm UTBT với nhóm chứng 1



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy và độ đặc hiệu của HE-4

Ở điểm cắt HE-4 $> 114,7$ pmol/L cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu (90% và 86,67%) và diện tích dưới đường cong $AUC = 0,909$; $p = 0,0001$.

3.2. Phân bố nồng độ HE-4 ở nhóm UTBT và các nhóm chứng



Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy, độ đặc hiệu của CA-125

Với điểm cắt CA-125 > 37,6 IU/mL cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu (80% và 83,33%) và diện tích dưới đường cong là AUC = 0,901; p = 0,0001.

3.4. Phân bố nồng độ CA-125 của nhóm UTBT và nhóm chứng

Bảng 3.2. Phân bố nồng độ CA-125 ở nhóm UTBT và các nhóm chứng

CA-125 (UI/mL)	Nhóm UTBT (p ₀)		Nhóm chứng 1 (p ₁)		Nhóm chứng 2 (p ₂)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
> 37,6	24	80	5	16,7	0	0
≤ 37,6	6	20	25	83,3	30	100
$\bar{X} \pm SD$	180,5 ± 195,27 Giá trị thấp nhất: 26,2 Giá trị cao nhất: 780,1		29,5 ± 13,98 Giá trị thấp nhất: 8,6 Giá trị cao nhất: 68,9		20,3 ± 7,20 Giá trị thấp nhất: 7,7 Giá trị cao nhất: 32,1	
p	p ₍₀₋₁₎ < 0,05 ; p ₍₀₋₂₎ < 0,05					

Nồng độ CA-125 > 37,6 UI/mL trong nhóm UTBT chiếm tỷ lệ cao nhất (80%), trong khi ở nhóm chứng 1 tỷ lệ này là 16,7%. Nồng độ CA-125 ≤ 37,6 UI/mL, nhóm UTBT chiếm 20%, nhóm chứng 1 (83,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p₍₀₋₁₎ < 0,05; p₍₀₋₂₎ < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Xác định điểm cắt của HE-4 ở nhóm UTBT với nhóm chứng 1

Dựa vào phần mềm xử lý đường cong ROC và diện tích AUC, chúng tôi chọn điểm cắt của HE-4. Biểu đồ 3.1 cho thấy đường cong ROC mô tả giá trị HE-4 xác định UTBT có diện tích dưới đường cong AUC = 0,909. Với điểm cắt HE-4 > 114,7 pmol/L, thì độ nhạy và độ đặc hiệu của HE-4 là tối ưu (90% và 86,7%). Điều này chứng tỏ rằng chỉ điểm HE-4 là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng rất tốt. Sở dĩ nghiên cứu của chúng tôi HE-4 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với các tác giả khác là vì chúng tôi chọn điểm cắt HE-4 > 114,7 pmol/L, hơn nữa nghiên cứu các tác giả khác đều là thực hiện trên người nước ngoài nên hằng số sinh học sẽ thay đổi, và để làm tăng độ nhạy phát hiện ung thư buồng trứng. Một lý do khác là hầu hết bệnh nhân đến khám và phát hiện UTBT đều ở giai đoạn muộn, đa phần phụ nữ ít đi kiểm tra sức khỏe định kỳ, và phương tiện chẩn đoán của các cơ sở y tế chưa được trang bị hiện đại, đầy đủ.

Theo Porto R.M. thì nồng độ HE-4 ở người bình thường khỏe mạnh là 140 pmol/L, nếu xét nồng độ

HE-4 liên quan với tuổi thì nam và nữ < 40 tuổi: HE-4 < 100 pmol/L, nếu > 40 tuổi thì HE-4 < 140 pmol/L [10].

Theo nghiên cứu của Havrilesky L.J., và cộng sự cho thấy HE-4 ở giai đoạn I và giai đoạn II có độ nhạy 82,7% và độ đặc hiệu 86,3%. Ở giai đoạn III, HE-4 cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 92,5% và 86,3% [3].

Theo nghiên cứu của chúng tôi nồng độ trung bình HE-4 là (241,9 ± 203,81) pmol/L ở nhóm UTBT, và ở nhóm chứng 1 là (35,9 ± 11,09) pmol/L và nhóm chứng 2 là (82,9 ± 30,68) pmol/L.

Theo Moore R.G. (2008) thì nồng độ trung bình của HE-4 ở bệnh nhân ung thư buồng trứng là 274,4 pmol/L, trường hợp lành tính là 58,6 pmol/L [6].

Theo một nghiên cứu khác của Shah C.A., và cộng sự thì diện tích dưới đường cong của HE-4 là 0,931, và có độ nhạy 87,8% ở 95% độ đặc hiệu khi phân biệt bệnh nhân UTBT với nhóm chứng khỏe mạnh. Nếu so với nhóm chứng lành tính thì AUC = 0,902 và độ nhạy ở 95% độ đặc hiệu là 75,61% [9].

Điều này chứng tỏ HE-4 là chất chỉ điểm đáng tin cậy để sử dụng trong chẩn đoán UTBT, và chỉ

điểm HE-4 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với CA-125 nên giá trị chẩn đoán cũng cao hơn [11].

4.2. Xác định điểm cắt của CA-125 ở nhóm UTBT với nhóm chứng 1

Dựa vào phần mềm xử lý đường cong ROC và diện tích AUC, chúng tôi chọn điểm cắt của CA-125. Ở biểu đồ 3.2 cho thấy đường cong ROC mô tả giá trị CA-125 xác định UTBT có diện tích dưới đường cong AUC = 0,901. Với điểm cắt CA-125 > 37,6 pmol/L, thì độ nhạy và độ đặc hiệu của CA-125 tối ưu (độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 83,33%).

Theo Võ Văn Đức với điểm cắt CA-125 > 69 IU/mL, cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 93% và 89,2% và diện tích dưới đường cong AUC = 0,950, nếu chọn điểm cắt CA-125 > 38 IU/mL thì độ nhạy là 95,3% nhưng độ đặc hiệu thấp hơn (79,2%) [2].

Theo kết quả của chúng tôi nồng độ trung bình CA-125 ở nhóm UTBT là 180,5 IU/mL và ở nhóm chứng 1 là $(29,5 \pm 13,98)$ IU/mL và nhóm chứng 2 là $(20,3 \pm 7,20)$ IU/mL, sự khác biệt giữa nhóm UTBT và các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p_{(0-1)} < 0,05$; $p_{(0-2)} < 0,05$).

Theo Moore R.G., và cộng sự thì nồng độ trung bình của CA-125 ở bệnh nhân UTBT là 210,9 IU/mL, trường hợp lành tính là 24,3 IU/mL [6].

Theo nghiên cứu của Shah C.A., và cộng sự thì diện tích dưới đường cong của CA-125 là AUC = 0,939 và có độ nhạy 82,93% ở 95% độ đặc hiệu khi phân biệt nhóm UTBT với nhóm chứng khỏe mạnh, nếu so với nhóm chứng lành tính thì AUC = 0,835 và độ nhạy ở 95% độ đặc hiệu là 63,41% [9].

Theo nghiên cứu của Moore R.G., và cộng sự khi so sánh nhóm bệnh nhân UTBT với trường hợp lành tính CA-125 có AUC = 0,836; độ nhạy ở 90% độ đặc hiệu là 61,2%, nếu chọn ở 95% độ đặc hiệu thì độ nhạy là 43,3% [5].

Theo nghiên cứu của Bast R.C., và cộng sự

thì CA-125 tăng trong nhiều bệnh lành tính, trong những bệnh nhân với tình trạng không phải UTBT bao gồm như lạc nội mạc tử cung, ung thư phổi, vú, tụy và đại tràng. Nhưng CA-125 lại có giá trị trong theo dõi đáp ứng hóa liệu pháp, hay theo dõi sự tái phát của bệnh.

Theo Moore R.G., và cộng sự khi nghiên cứu 1042 phụ nữ có bệnh phụ khoa lành tính thì nồng độ HE-4 ít tăng hơn so với CA-125, đối với u nang thanh dịch buồng trứng: HE-4 tăng 8%, trong khi CA-125 tăng 20%, trong u nang bì; HE-4 tăng 1%, còn CA-125 tăng 21%, trong bệnh nhiễm trùng thì HE-4 tăng 10%, còn CA-125 tăng 37% [7].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 90 bệnh nhân, chúng tôi có một số kết luận như sau:

- Với điểm cắt HE-4 > 114,7 pmol/L, HE-4 có giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng với độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 86,67% và diện tích dưới đường cong là AUC = 0,909.

- Nồng độ trung bình HE-4 ở nhóm UTBT là $241,9 \pm 203,81$ pmol/L, nhóm chứng 1 $(82,9 \pm 30,68)$ pmol/L và nhóm chứng 2 $(35,9 \pm 11,09)$ pmol/L. Sự khác biệt về nồng độ trung bình của HE-4 ở nhóm UTBT với các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

- Với điểm cắt CA-125 > 37,6 IU/mL, CA-125 có giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 83,33% và diện tích dưới đường cong là AUC = 0,901.

- Nồng độ trung bình CA-125 ở nhóm UTBT là 180,5 IU/mL, nhóm chứng 1 $(29,5 \pm 13,98)$ IU/mL và nhóm chứng 2 $(20,3 \pm 7,20)$ IU/mL. Sự khác biệt về nồng độ trung bình của CA-125 ở nhóm UTBT với các nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

- Với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, HE-4 và CA-125 có thể sử dụng vào chẩn đoán sớm và theo dõi điều trị ung thư buồng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 11 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin đọc giả liên hệ với tác giả