

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

GIẢNG THỊ MỘNG HUYỀN

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM HE4 VÀ CA125

TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG UNG THƯ

BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG

Chuyên ngành: Hóa sinh Y học

Mã số: 62720112

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:
Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:
1. PGS.TS.BS. Lê Xuân Trường
2. PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Băng Sương

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Việc chẩn đoán và điều trị ung thư buồng trứng trong những năm qua đạt được nhiều tiến bộ, nhưng kết quả chỉ khoảng 30% người bệnh ung thư buồng trứng sống thêm 5 năm sau điều trị. Chẩn đoán sớm bản chất khối u buồng trứng sẽ giúp bệnh nhân được điều trị sớm cũng như theo dõi và tiên lượng tái phát tốt hơn. Phương pháp chẩn đoán cho những bệnh nhân có khối u vùng chậu thường khó khăn, đặc biệt là chẩn đoán phân biệt ác tính hay lành tính thì đòi hỏi phải kiểm tra bằng mô học xâm lấn. Hiện nay, có nhiều dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán và tiên lượng ung thư buồng trứng, trong đó dấu ấn CA125 và HE4 huyết thanh đã được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên độ đặc hiệu của CA125 có giới hạn vì nó có thể tăng nồng độ trong một loạt các bệnh lý lành tính khác. Trong khi đó HE4 là một dấu ấn sinh học được ghi nhận là có thể khắc phục được khuyết điểm nói trên. Ngoài ra, sự kết hợp cả 2 xét nghiệm HE4 và CA125 trong ROMA còn giúp tính chỉ số nguy cơ ác tính của u buồng trứng, từ đó góp phần lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Tuy nhiên theo y học chứng cứ thì các nghiên cứu ở nước ngoài vẫn chưa thống nhất với nhau về giá trị của CA125, HE4, ROMA cũng như giá trị của CA125 và HE4 trong tiên lượng UTBT tái phát. Tại Việt Nam, hiện nay chỉ có một số ít đề tài nghiên cứu về giá trị chẩn đoán của CA125, HE4 và ROMA với các kết quả chưa hằng định và thống nhất với nhau. Bên cạnh đó, đến thời điểm hiện tại thì vẫn chưa có đề tài nghiên cứu nào về giá trị tiên lượng tái phát UTBT của hai dấu ấn sinh học này. Như vậy, vẫn còn câu hỏi cần giải đáp là liệu CA125, HE4 và ROMA có giá trị như thế nào trong việc chẩn đoán cũng như tiên lượng tái phát UTBT.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Khảo sát giá trị của xét nghiệm HE4 và CA125 trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư biểu mô buồng trứng” với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát giá trị của xét nghiệm HE4 và CA125 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng.
2. Xác định mối tương quan giữa nồng độ của HE4, CA125 với tuổi, tình trạng kinh nguyệt, giai đoạn lâm sàng, kích thước khối u và phân độ mô học ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.
3. Khảo sát sự thay đổi nồng độ của CA125 và HE4 sau phẫu thuật và giá trị của hai xét nghiệm này trong tiên lượng tái phát ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.

2. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Đề tài có giá trị trong đánh giá giá trị của xét nghiệm HE4 và CA125 trong chẩn đoán và tiên lượng tái phát ung thư biểu mô buồng trứng nhằm có kế hoạch chẩn đoán chính xác, điều trị hiệu quả cũng như theo dõi tái phát sau phẫu thuật ung thư buồng trứng. Đây là đề tài có đóng góp khoa học rất lớn cho chuyên ngành Hóa sinh, Ung thư học, Sản phụ khoa.

3. Bố cục luận án

Luận án dài 110 trang, trình bày theo qui định chuẩn, gồm đặt vấn đề, tổng quan tài liệu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu, kết quả nghiên cứu, bàn luận, kết luận và kiến nghị. Nội dung của luận án được minh họa bởi 41 bảng, 4 biểu đồ, 4 hình, 138 tài liệu tham khảo, 3 phụ lục và 2 bài báo được công bố đính kèm để minh chứng cho quá trình thực hiện cũng như kết quả nghiên cứu.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dấu ấn sinh học CA125

CA125 là một glycoprotein giống mucin màng có khối lượng phân tử lớn hơn 200 kDa. CA125 ở người được mã hóa bởi gen MUC16 – một thành viên của gia đình glycoprotein mucin.

CA125 có vai trò trong chẩn đoán giai đoạn UTBT, theo dõi tiến triển, điều trị và là yếu tố dự báo nguy cơ ung thư buồng trứng

1.2. Dấu ấn sinh học HE4

HE4 (còn gọi WAP 4 – disulphide core domain protein 2) là một glycoprotein, phân tử lượng 25 kDa với 4 cầu nối disulfua, thuộc về nhóm WFDC (Whey acidic four – disulfide core) các protein nghi có tính ức chế trypsin. Nhiễm sắc thể 20q12-q13.1 chứa một locus với nhiều thành viên gia đình WFDC, là gen được khuếch đại trong nhiều ung thư như: UTBT, vú, đại trực tràng, tụy, phổi

So với CA125, dấu ấn sinh học HE4 có nhiều ưu điểm hơn trong chẩn đoán sớm UTBT. Độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 tương đương CA125 nhưng HE4 ít khi dương tính giả ở bệnh nhân không ung thư, có tiềm năng sàng lọc hơn CA125. Nồng độ HE4 tăng cao nhanh hơn nồng độ CA125 ở các giai đoạn I, II của UTBT. Do đó, HE4 rất có giá trị trong chẩn đoán sớm UTBT. Xét nghiệm định lượng HE4 trong huyết thanh sẽ cung cấp công cụ đánh giá độ nhạy HE4 trước phẫu thuật, sau phẫu thuật, trong hóa trị liệu và chẩn đoán sớm UTBT. Sự kết hợp HE4 và CA125 làm tăng mức độ nhạy cảm phát hiện UTBT.

Năm 2008, HE4 là dấu ấn sinh học đầu tiên kể từ sau CA125 được FDA chấp thuận để theo dõi bệnh nhân UTBT về khả năng tái phát bệnh

1.3. ROMA

ROMA là kết quả kết hợp 2 nồng độ xét nghiệm CA125 và HE4, là một thuật toán hồi quy nhằm hỗ trợ đánh giá nguy cơ ung thư buồng trứng ở phụ nữ có khối u vùng chậu dựa trên mức HE4 và CA125 của bệnh nhân và tình trạng mãn kinh của họ. Phụ nữ có mức ROMA trên ngưỡng cắt tăng nguy cơ ung thư buồng trứng

1.4. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán ung thư buồng trứng

Năm 2008, Moore và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu khảo sát giá trị của HE4. Các tác giả ghi nhận HE4 có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn so với CA125. Khi kết hợp CA125 và HE4 sẽ cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu nhưng khi kết hợp với các dấu ấn ung thư khác thì độ nhạy không tăng lên đáng kể. Tác giả Van Gorp cũng kết luận rằng HE4 có độ đặc hiệu cao hơn và cải thiện phát hiện u giáp biên, ung thư vôi trứng, UTBT giai đoạn sớm tốt hơn CA125. Tuy nhiên, sự kết hợp cả 2 xét nghiệm này chưa cho thấy lợi ích trong thực hành lâm sàng. Nghiên cứu của Elham O Hamed và cộng sự cũng đưa ra kết luận là HE4 có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cao hơn CA125. Kết hợp HE4 và CA125 sẽ tăng độ nhạy và giá trị tiên đoán dương. Năm 2011, nghiên cứu đoàn hệ của Francis Jacob và cộng sự ghi nhận khả năng phát hiện UTBT của HE4 và CA125 là tương đương nhau. Kết quả nghiên cứu của Fake Li và cộng sự năm 2012 ghi nhận ROMA rất hữu ích để phân biệt ung

thư buồng trứng biểu mô với khối lành tính vùng chậu. HE4 không tốt hơn CA125 đối với dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng. ROMA hứa hẹn là chất dự báo ung thư buồng trứng biểu mô để thay thế CA125, nhưng việc sử dụng nó đòi hỏi phải khám phá thêm. Tại Nhật Bản, từ năm 2012 đến 2013, tác giả Hiroyuki Fujiwara và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu và đưa ra kết luận CA125, HE4 và ROMA là những dấu ấn có giá trị trong việc chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng. Việc kết hợp giữa HE4 và CA125 sẽ đem lại khả năng chẩn đoán tốt hơn so với phân tích từng yếu tố riêng lẻ. Nghiên cứu của Bjorg Kristjansdottir và cộng sự từ 2001 đến 2010 tại Bệnh viện Đại học Sahlgrenska, Thụy Điển cũng cho kết quả tương tự. Năm 2016, nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Cesare Romagnolo và cộng sự trên 387 bệnh nhân đã cho ra kết luận ROMA có giá trị chẩn đoán tốt để phân biệt UTBT với các bệnh lành tính. HE4 và ROMA dường như hiệu quả hơn CA125 trong việc chẩn đoán UTBT ở các khối u giai đoạn đầu, cả ở hai tình trạng tiền mãn kinh và sau mãn kinh. Năm 2018, một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm của nhóm tác giả Maria Lycke và cộng sự cho thấy CA125 và ROMA tốt hơn HE4 trong việc chẩn đoán ung thư buồng trứng do độ nhạy cao. Trong khi đó, HE4 giúp chẩn đoán phân biệt tốt hơn giữa u ác tính và u lành tính do độ đặc hiệu cao. Năm 2019, tác giả Kyung Hee Han đã tiến hành đề tài nghiên cứu về giá trị của ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng so với CA125 và HE4, kết quả ghi nhận khả năng dự đoán ác tính buồng trứng, ROMA không vượt trội so với HE4 ở phụ nữ tiền mãn kinh cũng không cao hơn CA125 ở phụ nữ mãn kinh. Năm 2020, nhóm tác giả Hàn Quốc Young Jae Lee và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên các hồ sơ y tế của những bệnh nhân đã phẫu thuật tại Trung tâm Y khoa Asan, Seoul Hàn Quốc từ tháng 9 năm 2014 đến tháng 3 năm 2018. Qua tổng hợp và phân tích dữ liệu, các tác giả đã cho kết quả: thuật toán ROMA cho kết quả tốt hơn so với CA125 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng chỉ ở dạng carcinom tuyến dạng nội mạc tử cung. Tuy nhiên, tính ưu việt của ROMA không quan sát thấy ở các phân nhóm khối u khác và phụ nữ sau mãn kinh.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Võ Thanh Nhân thực hiện năm 2012 đã ghi nhận giá trị chẩn đoán của HE4 cũng như sự kết hợp CA125 và HE4 có ý nghĩa trong việc chẩn đoán UTBT. Nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Diệu Hà đã ghi nhận CA125 có độ nhạy cao nhưng cũng tăng cả trong các nhóm u lành tính, trong khi đó HE4 có độ đặc hiệu cao, phân biệt sớm u lành hay u ác, đặc biệt ở nhóm mãn kinh. Tác giả kết luận HE4 có độ đặc hiệu cao nhất, ROMA có độ nhạy cao nhất, tăng sớm hơn CA125 hay HE4 riêng lẻ, giúp phát hiện sớm nguy cơ UTBT. Năm 2014, tác giả Tô Thị Thục Trang thực hiện nghiên cứu trên 1300 bệnh nhân có khối u buồng trứng nhập viện phẫu thuật tại Bệnh viện Từ Dũ nhằm khảo sát giá trị của HE4 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng. Kết quả nghiên cứu ghi nhận sự kết hợp CA125 và HE4 trong ROMA làm cải thiện có ý nghĩa thống kê về độ nhạy, độ đặc hiệu và diện tích dưới đường cong ROC so với CA125 đơn thuần. Tuy nhiên, tác giả cũng ghi nhận các giá trị của ROMA lại thấp hơn chưa đạt mức ý nghĩa khi so với việc sử dụng HE4 đơn thuần. Năm 2018, tác giả Võ Văn Khoa, Nguyễn Vũ Quốc Huy đã nghiên cứu giá trị của HE4, CA125 và ROMA trong chẩn đoán trước mổ ung thư buồng trứng. Tác giả kết luận ba chỉ số CA125, HE4, ROMA đều có giá trị dự báo ung thư buồng trứng được đánh giá là tốt đến rất tốt, trong đó ROMA cho kết quả cao nhất.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp hồi cứu có theo dõi dọc và mô tả cắt ngang.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán u buồng trứng và đã được phẫu thuật tại bệnh viện Từ Dũ trong 2 năm 2015, 2016.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân có đầy đủ các xét nghiệm CA125, HE4, ROMA, siêu âm phụ khoa trước phẫu thuật, xét nghiệm giải phẫu bệnh và xét nghiệm CA125, HE4 sau phẫu thuật.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị ung thư biểu mô buồng trứng tái phát.

Bệnh nhân có bất kỳ bệnh lý ung thư nào kèm theo.

Bệnh nhân có suy thận mạn giai đoạn cuối.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian thu thập số liệu: từ tháng 4/2017 đến tháng 12/2017

Địa điểm nghiên cứu: tại bệnh viện Từ Dũ.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu: Được tính theo công thức

$$N = \frac{FP + TN}{1 - P_{dis}} \times Z_{\alpha}^2 \times p_{sp} \times (1 - p_{sp})$$

$$FP + TN = \frac{w^2}{w^2}$$

Trong đó:

FP: dương tính giả.

TN: âm tính thật.

Z_{α} : là hằng số của phân phối chuẩn, với $\alpha = 0,05$ hằng số $Z_{\alpha} = 1,96$.

P_{sp} : là độ đặc hiệu của HE4, qua tham khảo y văn độ đặc hiệu là 96%.

w: là sai số chấp nhận cho ước lượng độ đặc hiệu (chọn $w = 0,02$).

P_{dis} là tỷ lệ ung thư biểu mô buồng trứng trên dân số u hạ vị, qua tham khảo y văn tỷ lệ này là 20%.

$$FP + TN = \frac{1,96^2 \times 0,96 \times (1 - 0,96)}{0,02^2} = 368,79$$

$$\rightarrow n_{sp} = \frac{FP + TN}{1 - P_{dis}} = \frac{368,79}{0,8} = 461$$

Như vậy, với P_{dis} là 20%, sẽ tương ứng mẫu ung thư biểu mô buồng trứng tối thiểu là 92 bệnh nhân, u lành buồng trứng tối thiểu là 369 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập mẫu trong 2 năm được 574 bệnh nhân với 204

ung thư biểu mô buồng trứng và 370 u lành buồng trứng.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Đối với nhóm u lành: chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống

Đối với nhóm ung thư: chọn mẫu toàn bộ

2.2.4. Công cụ thu thập và quản lý, phân tích số liệu

Nhập và quản lý số liệu bằng phần mềm Excell

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 12.0

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.2. Giá trị xét nghiệm HE4, CA125 và ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng

Bảng 3.6. Tần số bệnh ung thư biểu mô buồng trứng và u lành theo ngưỡng cắt CA125

Nhóm		UTBMBT	U lành	Tổng
BN còn kinh	> 35U/ml	27	205	232
	≤ 35U/ml	59	115	174
BN mãn kinh	> 35U/ml	41	42	83
	≤ 35U/ml	77	8	85
Tổng		204	370	574

Nhận xét: CA125 có độ nhạy là 66,67%, độ đặc hiệu là 66,76%, giá trị tiên đoán dương là 21,6%, giá trị tiên đoán âm là 47,5%

+ Ở nhóm còn kinh: độ nhạy là 70,24%, độ đặc hiệu là 66,6%.

+ Ở nhóm mãn kinh: độ nhạy là 65,25%, độ đặc hiệu là 68,0%.

Bảng 3.7. Tần số bệnh ung thư biểu mô buồng trứng và u lành theo ngưỡng cắt HE4

Nhóm		UTBMBT	U lành	Tổng
BN còn kinh	> 70 pmol/l	39	8	47
	≤ 70 pmol/l	47	312	359
BN mãn kinh	> 140 pmol/l	43	1	44
	≤ 140 pmol/l	75	49	124
Tổng		204	370	574

Nhận xét: HE4 có độ nhạy là 40,2%, độ đặc hiệu là 95,95%, giá trị tiên đoán dương là 90,1%, giá trị tiên đoán âm là 74,74%

+ Ở nhóm còn kinh: độ nhạy là 45,35%, độ đặc hiệu là 95,6%.

+ Ở nhóm mãn kinh: độ nhạy là 36,4%, độ đặc hiệu là 98,0%.

Bảng 3.8. Tần số bệnh ung thư biểu mô buồng trứng và u lành theo ngưỡng cắt ROMA

Nhóm		UTBMBT	U lành	Tổng
BN còn kinh	R ≥ 7,4%	68	122	190
	R < 7,4%	18	198	216
BN mãn kinh	R ≥ 25,3%	81	10	91
	R < 25,3%	37	40	77
Tổng		204	370	574

Nhận xét: ROMA có độ nhạy là 73,04%, độ đặc hiệu là 61,62%, giá trị tiên đoán dương là 53,02%, giá trị tiên đoán âm là 81,2%

+ Nhóm còn kinh: độ nhạy là 79,07%, độ đặc hiệu là 56,56%.

+ Nhóm mãn kinh: độ nhạy là 68,64%, độ đặc hiệu là 94,0%.

Bảng 3.9. Diện tích dưới đường cong ROC của HE4, CA125 và ROMA

Chỉ số	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC	KTC 95%	P
CA125 (U/ml)	49,60	0,71	0,68 - 0,77	< 0,001
HE4 (pmol/l)	57,48	0,77	0,75 - 0,84	
ROMA (%)	15,36	0,82	0,81 - 0,89	

Nhận xét: Trong chẩn đoán UTBMBT, ROMA có diện tích dưới đường cong cao nhất (0,82), kế đến là HE4 (0,77) và thấp nhất là CA125 (0,71). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.10. So sánh các giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng của HE4, CA125 và ROMA

Giá trị	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán (+)	Giá trị tiên đoán (-)	Diện tích dưới đường cong ROC	p
CA125	66,67%	66,76%	21,6%	47,5%	0,71	< 0,0001
HE4	40,2%	95,95%	90,1%	74,74%	0,77	< 0,0001
ROMA	73,04%	61,62%	53,02%	81,2%	0,82	< 0,0001

Nhận xét: HE4 có độ nhạy thấp hơn so với CA125 (40,2% so với 66,67%, $p < 0,0001$). Tuy nhiên, HE4 có độ đặc hiệu cao và diện tích dưới đường cong ROC lớn hơn so với CA125 (95,95% so với 66,76%; 0,77 so với 0,71), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,0001$.

Khi kết hợp hai chỉ số HE4 và CA125 trong ROMA thì có cải thiện độ nhạy và diện tích dưới đường cong ROC so với CA125 và HE4 (độ nhạy: 73,04% so với 66,67% và 40,2%; diện tích dưới đường cong ROC: 0,82 so với 0,71 và 0,77), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Tuy nhiên độ đặc hiệu của chỉ số ROMA lại thấp hơn so với CA125 và HE4 đơn độc (61,62% so với 66,76% và 95,95%).

3.3. Mối tương quan giữa nồng độ HE4, CA125 với các yếu tố liên quan

3.3.1. Tương quan giữa CA125, HE4 với tuổi

Bảng 3.11. Tương quan giữa nồng độ CA125 và tuổi ở bệnh nhân u lành

Nhóm tuổi	n	Trung vị CA125 (U/ml)	r	KTC 95%	p
Dưới 18	16	20,11 ± 8,37	-0,37	0,68 – 0,75	0,71
18-29	140	23,97 ± 1,65	-0,08	0,42 – 0,49	0,42
30-39	107	28,00 ± 2,31	-0,4	0,037 – 0,069	0,51
40-49	64	23,80 ± 3,86	-0,22	0,80 – 0,86	0,82
≥ 50	43	14,00 ± 1,69	-0,38	0,001 – 0,004	0,08

Nhận xét: Về mối tương quan giữa nồng độ CA125 với nhóm tuổi ở bệnh nhân u lành, kết quả nghiên cứu ghi nhận không có sự tương quan giữa nồng độ CA125 với các nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. Tương quan giữa nồng độ CA125 và nhóm tuổi ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Nhóm tuổi	n	Trung vị CA125 (U/ml)	r	KTC 95%	p
< 18	02	16,21 ± 1,89	0,74	0,07 – 0,11	0,08
18-29	19	27,80 ± 40,65	0,59	0,08 – 0,13	0,11
30-39	11	51,10 ± 102,83	0,16	0,36 – 0,43	0,39
40-49	64	226,70 ± 78,86	- 0,28	0,001 – 0,004	< 0,001
≥ 50	108	64,90 ± 16,72	0,23	0,05 – 0,08	0,04

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tương quan nghịch, mức độ yếu giữa nồng độ CA125 với nhóm tuổi 40-49 ($r = -0,28$, $p < 0,001$), có mối tương quan thuận, mức độ yếu với nhóm tuổi từ 50 trở lên ($r = 0,23$, $p = 0,04$). Kết quả ghi nhận không có sự tương quan giữa nồng độ CA125 với các nhóm tuổi còn lại ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Tương quan giữa nồng độ của HE4 và nhóm tuổi ở bệnh nhân u lành

Nhóm tuổi	n	Nồng độ trung bình HE4 (pmol/l)	r	KTC 95%	p
Dưới 18	16	43,25 ± 5,42	-0,35	0,70 – 0,76	0,72
18-29	140	40,87 ± 0,98	-0,22	0,16 – 0,4	0,06
30-39	107	42,60 ± 1,33	-0,25	0,77 – 0,83	0,79
40-49	64	41,54 ± 1,55	-0,46	0,12 – 0,17	0,14
≥ 50	43	52,78 ± 3,09	-0,88	0,40 – 0,63	0,4

Nhận xét: Về mối tương quan giữa nồng độ của HE4 với nhóm tuổi ở bệnh nhân u lành, kết quả ghi nhận có không có sự tương quan giữa nồng độ HE4 với các nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Tương quan giữa nồng độ HE4 và nhóm tuổi ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Nhóm tuổi	n	Nồng độ trung bình HE4 (pmol/l)	r	KTC 95%	p
Dưới 18	02	38,42 ± 9,16	-0,74	0,07 – 0,11	0,08
18-29	19	35,50 ± 10,80	-0,85	0,95 – 1,01	0,66
30-39	11	68,71 ± 29,06	-0,51	0,57 – 0,65	0,61
40-49	64	84,64 ± 17,74	-0,58	0,54 – 0,61	0,55
≥ 50	108	81,45 ± 14,87	-0,27	0,13 – 0,35	0,23

Nhận xét: Về mối tương quan giữa nồng độ HE4 với nhóm tuổi ở bệnh nhân u lành, kết quả nghiên cứu ghi nhận không có mối tương quan giữa nồng độ HE4 với tuổi ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng ($p > 0,05$).

3.3.2. Tương quan giữa CA125, HE4 với tình trạng kinh nguyệt

Bảng 3.15. Tương quan giữa nồng độ CA125 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân u lành

Kinh nguyệt	n	Trung vị CA125	r	KTC 95 %	p
BN còn kinh	320	25,00 ± 1,27	-0,04	0,08 – 0,95	0,051
BN mãn kinh	50	14,65 ± 1,81			

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa nồng độ CA125 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân u lành ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Tương quan giữa nồng độ CA125 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Kinh nguyệt	n	Trung vị CA125	r	KTC 95 %	p
BN còn kinh	86	85,42 ± 43,99	-0,16	0,21 – 0,27	0,24
BN mãn kinh	118	73,51 ± 18,56			

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa nồng độ CA125 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân UTBMBT ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Tương quan giữa nồng độ HE4 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân u lành

Kinh nguyệt	n	Trung vị HE4	r	KTC 95 %	p
BN còn kinh	320	41,35 ± 0,65	-0,11	0,0,01 – 0,004	< 0,001
BN mãn kinh	50	50,75 ± 1,96			

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân u lành, nồng độ HE4 có mối tương quan nghịch, mức độ yếu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.18. Tương quan giữa nồng độ HE4 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Kinh nguyệt	n	Trung vị HE4	r	KTC 95 %	p
BN còn kinh	86	61,50 ± 9,89	-0,36	0,09 – 0,28	0,18
BN mãn kinh	118	83,85 ± 12,92			

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ HE4 và tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân ($p > 0,05$).

3.3.3. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO

Bảng 3.19. Nồng độ CA125 và giai đoạn bệnh

Giai đoạn	n	Nồng độ trung bình CA125 (U/ml)	Trung vị CA125 (U/ml)	p
FIGO I	120	50,48 ± 58,44	28,25 ± 4,14	-
FIGO II	42	298,45 ± 171,46	259,05 ± 32,97	< 0,001
FIGO III	33	1390,66 ± 1296,60	932,30 ± 118,81	< 0,001
FIGO IV	09	3781,78 ± 3040,54	2622,50 ± 1253,54	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ CA125 tăng dần qua các giai đoạn, cao nhất ở giai đoạn IV, thấp nhất ở giai đoạn I, sự khác biệt nồng độ này có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.20. Nồng độ HE4 và giai đoạn bệnh

Giai đoạn	n	Nồng độ trung bình HE4 (pmol/l)	Trung vị HE4 (pmol/l)	p
FIGO I	120	81,72 ± 87,74	58,34 ± 3,61	-
FIGO II	42	199,94 ± 250,18	135,90 ± 21,20	0,012
FIGO III	33	345,24 ± 495,33	189,30 ± 19,51	0,08
FIGO IV	09	437,34 ± 327,49	318,00 ± 200,69	0,35

Nhận xét: Nồng độ HE4 tăng dần qua các giai đoạn và tăng cao nhất ở giai đoạn IV (trung bình 437,34 ± 327,49 pmol/l, trung vị 318,00 ± 200,69 pmol/l), thấp nhất ở giai đoạn I

(trung bình $81,72 \pm 87,74$ pmol/l, trung vị $58,34 \pm 3,61$ pmol/l). Tuy nhiên sự khác biệt nồng độ chỉ có ý nghĩa thống kê ở giai đoạn I và II.

3.3.4. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và phân độ mô học khối u

Bảng 3.21. Nồng độ của CA125 và phân độ mô học

Phân độ	n	Nồng độ trung bình CA125 (U/ml)	Trung vị CA125 (U/ml)	p
Grade 1	119	$125,11 \pm 487,36$	$36,78 \pm 6,20$	-
Grade 2	41	$228,80 \pm 212,55$	$182,90 \pm 49,28$	0,19
Grade3	29	$1498,32 \pm 1960,72$	$793,00 \pm 231,31$	0,02
Grade 4	15	$2051,98 \pm 2002,56$	$959,10 \pm 442,93$	0,65

Nhận xét: Nồng độ CA125 tăng dần qua phân độ mô học và tăng cao nhất ở phân độ Grade 4, tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê ở phân độ Grade 2 và Grade 3 ($p = 0,02$).

Bảng 3.22. Nồng độ của HE4 và phân độ mô học

Phân độ	n	Nồng độ trung bình HE4 (pmol/l)	Trung vị HE4 (pmol/l)	p
Grade 1	119	$109,44 \pm 171,87$	$60,96 \pm 3,50$	-
Grade 2	41	$182,32 \pm 422,08$	$79,80 \pm 16,45$	0,33
Grade 3	29	$296,42 \pm 245,79$	$201,00 \pm 44,81$	0,67
Grade 4	15	$295,91 \pm 313,32$	$190,40 \pm 47,60$	0,56

Nhận xét: Nồng độ HE4 tăng dần từ phân độ Grade 1 đến Grade 3 và cao nhất ở phân độ Grade 3, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

3.3.5. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và kích thước khối u

Bảng 3.23. Sự tương quan giữa nồng độ CA125 với kích thước khối u ở bệnh nhân u lành

Kích thước u (cm)	n	Trung vị CA125 (U/ml)	r	KTC 95%	p
< 5	47	$15,00 \pm 2,30$	0,16	0,001 – 0,004	< 0,001
5 – 10	303	$23,94 \pm 1,18$	0,29	0,52 – 0,58	< 0,001
≥ 10	20	$254,00 \pm 54,02$	0,6	0,001 – 0,004	< 0,001

Nhận xét: Ở bệnh nhân u lành, nồng độ CA125 có tương quan thuận, mức độ tương quan mạnh ở khối u có kích thước lớn ≥ 10 cm ($r = 0,6$, $p < 0,001$). Có sự tương quan thuận, mức độ tương quan yếu ở 2 nhóm kích thước còn lại ($r = 0,16$; $0,29$; $p < 0,001$).

Bảng 3.24. Sự tương quan giữa nồng độ CA125 với kích thước khối u ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Kích thước u (cm)	n	Trung vị CA125 (U/ml)	r	KTC 95%	p
< 5	19	16,00 ± 2,53	0,18	0,001 – 0,004	< 0,001
5 – 10	101	35,16 ± 6,47	0,06	0,001 – 0,004	< 0,001
≥ 10	84	448,70 ± 72,85	0,43	0,001 – 0,004	< 0,001

Nhận xét: Ở bệnh nhân UTBMBT, bảng kết quả cho thấy nồng độ CA125 và kích thước khối u có tương quan thuận, mức độ trung bình ở khối u có kích thước lớn hơn 10 cm ($r = 0,43$, $p < 0,001$). Có sự tương quan thuận, mức độ tương quan yếu ở 2 nhóm kích thước còn lại ($r = 0,18$, $p < 0,001$).

Bảng 3.25. Tương quan nồng độ HE4 và kích thước khối u ở bệnh nhân u lành

Kích thước u (cm)	n	Trung vị HE4 (pmol/l)	r	KTC 95%	p
< 5	47	40,70 ± 3,81	0,06	0,35 – 0,66	0,39
5 – 10	303	59,37 ± 4,40	0,26	0,76 – 0,81	0,79
≥ 10	20	166,20 ± 14,75	0,19	0,001 – 0,008	0,01

Nhận xét: Ở bệnh nhân có u lành, nồng độ HE4 có tương quan thuận, mức độ tương quan yếu với kích thước khối u, tuy nhiên chỉ có nhóm khối u có kích thước lớn hơn 10 cm thì sự tương quan này mới có ý nghĩa thống kê ($r = 0,19$; $p = 0,01$).

Bảng 3.26. Sự tương quan giữa nồng độ HE4 và kích thước khối u ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Kích thước u (cm)	n	Trung vị HE4 (pmol/l)	r	KTC 95%	p
< 5	19	39,70 ± 1,96	0,21	0,001 – 0,004	< 0,001
5 – 10	101	42,30 ± 0,70	0,18	0,001 – 0,004	< 0,001
≥ 10	84	47,90 ± 3,41	0,41	0,001 – 0,004	< 0,001

Nhận xét: Bảng kết quả ghi nhận ở bệnh nhân UTBMBT, nồng độ HE4 có tương quan thuận, mức độ yếu với kích thước khối u nhỏ hơn 10 cm ($r = 0,21$; $0,18$), mức độ trung bình với kích thước khối u từ 10 cm trở lên ($r = 0,41$), sự tương quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.4. Sự thay đổi nồng độ của CA125, HE4 sau phẫu thuật và giá trị tiên lượng tái phát ung thư biểu mô buồng trứng

Do nồng độ CA125 và HE4 của 57 bệnh nhân theo dõi sau phẫu thuật có phân phối không chuẩn nên chúng tôi sử dụng phép biến đổi logarit nepe trước khi phân tích so sánh.

Bảng 3.27. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 01 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu (n = 57)

Dấu ấn sinh học	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	p
CA125 (U/ml)	2,29 ± 0,82	1,73 ± 0,51	0,003
HE4 (pmol/l)	1,99 ± 0,34	1,65 ± 0,30	< 0,001

Nhận xét: Trong 57 bệnh nhân theo dõi sau phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu 01 tháng, nồng độ của CA125 và HE4 giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.28. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 03 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu (n = 57)

Dấu ấn sinh học	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	p
CA125 (U/ml)	2,29 ± 0,82	1,44 ± 0,45	< 0,001
HE4 (pmol/l)	1,99 ± 0,34	1,73 ± 0,25	0,011

Nhận xét: Ở thời điểm 03 tháng sau phẫu thuật, nồng độ của CA125 và HE4 giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.29. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 06 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu (n = 57)

Dấu ấn sinh học	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	p
CA125 (U/ml)	2,29 ± 0,82	1,17 ± 0,23	< 0,001
HE4 (pmol/l)	1,99 ± 0,34	1,62 ± 0,17	< 0,001

Nhận xét: Ở thời điểm 06 tháng sau phẫu thuật, nồng độ của CA125 và HE4 giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.30. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 12 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu (n = 57)

Dấu ấn sinh học	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	p
CA125 (U/ml)	2,29 ± 0,82	1,23 ± 0,30	0,002
HE4 (pmol/l)	1,99 ± 0,34	1,63 ± 0,22	0,003

Nhận xét: Ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật, nồng độ của CA125 và HE4 giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.31. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 01 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát

Dấu ấn sinh học	Không tái phát (n= 54)	Tái phát (n=3)	p
CA125 (U/ml)	1,72 ± 0,51	1,54 ± 0,47	0,42
HE4 (pmol/l)	1,65 ± 0,30	1,47 ± 0,25	0,45

Nhận xét: Sự khác biệt nồng độ của CA125 và HE4 ở hai nhóm không tái phát và tái phát ở thời điểm 01 tháng sau phẫu thuật cắt bỏ khối u không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.32. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 03 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát

Dấu ấn sinh học	Không tái phát (n= 54)	Tái phát (n=3)	p
CA125 (U/ml)	1,44 ± 0,46	1,33 ± 0,17	0,81
HE4 (pmol/l)	1,73 ± 0,25	1,56 ± 0,16	0,51

Nhận xét: Sự khác biệt nồng độ của CA125 và HE4 ở hai nhóm không tái phát và tái phát ở thời điểm 03 tháng sau phẫu thuật cắt bỏ khối u không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.33. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 06 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát

Dấu ấn sinh học	Không tái phát (n= 54)	Tái phát (n=3)	p
CA125 (U/ml)	1,16 ± 0,24	1,33 ± 0,13	0,21
HE4 (pmol/l)	1,62 ± 0,18	1,63 ± 0,16	0,97

Nhận xét: Sự khác biệt nồng độ của CA125 và HE4 ở hai nhóm không tái phát và tái phát ở thời điểm 06 tháng sau phẫu thuật cắt bỏ khối u không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.34. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 12 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát

Dấu ấn sinh học	Không tái phát (n= 54)	Tái phát (n=3)	p
CA125 (U/ml)	1,21 ± 0,32	1,35 ± 0,13	0,48
HE4 (pmol/l)	1,62 ± 0,24	2,92 ± 0,55	0,038

Nhận xét: Sự khác biệt nồng độ của HE4 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa hai nhóm không tái phát và tái phát ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu. Trong khi đó tại thời điểm này, sự khác biệt nồng độ của CA125 giữa hai nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Bảng 3.35. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 01 tháng

Dấu ấn sinh học	Tình trạng	n	Nồng độ trung bình	r	KTC 95%	p
CA125 (U/ml)	Không tái phát	54	1,72 ± 0,51	0,84	0,95 – 1,30	0,82
	Tái phát	3	1,24 ± 0,47			
HE4 (pmol/l)	Không tái phát	54	1,65 ± 0,30	0,67	0,93 – 1,14	0,86
	Tái phát	3	1,47 ± 0,25			

Nhận xét: Không có sự tương quan giữa nồng độ CA125, HE4 với tình trạng tái phát ở thời điểm 01 tháng sau phẫu thuật ($p > 0,05$).

Bảng 3.36. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 03 tháng

	Tình trạng	n	Nồng độ trung bình	r	KTC 95%	p
CA125 (U/ml)	Không tái phát	54	1,44 ± 0,46	- 0,34	0,91 – 1,36	0,83
	Tái phát	3	1,33 ± 0,17			
HE4 (pmol/l)	Không tái phát	54	1,73 ± 0,25	0,39	0,92 – 0,99	0,059
	Tái phát	3	1,56 ± 0,16			

Nhận xét: Không có sự tương quan giữa nồng độ CA125 và HE4 với tình trạng tái phát ($p > 0,05$).

Bảng 3.37. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 06 tháng

Dấu ấn sinh học	Tình trạng	n	Nồng độ trung bình	r	KTC 95%	p
CA125 (U/ml)	Không tái phát	54	1,16 ± 0,24	-0,54	0,89 – 1,24	0,55
	Tái phát	3	1,33 ± 0,13			
HE4 (pmol/l)	Không tái phát	54	1,62 ± 0,18	0,58	0,97 – 1,19	0,33
	Tái phát	3	1,63 ± 0,16			

Nhận xét: Không có sự tương quan giữa nồng độ CA125, HE4 với tình trạng tái phát ở thời điểm 06 tháng sau phẫu thuật ($p > 0,05$).

Bảng 3.38. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 12 tháng

Dấu ấn sinh học	Tình trạng	n	Nồng độ trung bình	r	KTC 95%	p
CA125 (U/ml)	Không tái phát	54	1,21 ± 0,32	-0,69	0,8 – 1,09	0,39
	Tái phát	3	1,35 ± 0,13			
HE4 (pmol/l)	Không tái phát	54	1,62 ± 0,24	0,82	1,10 – 1,81	0,031
	Tái phát	3	2,92 ± 0,55			

Nhận xét: Không có sự tương quan giữa nồng độ CA125 với tình trạng tái phát ($p > 0,05$).

Có sự tương quan thuận, mức độ mạnh giữa nồng độ HE4 với tình trạng tái phát ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật ($r = 0,81$, $p < 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.2. Giá trị xét nghiệm HE4, CA125 và ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được độ nhạy của CA125, HE4 và ROMA lần lượt là 66,67%, 40,2% và 73,04%; kết quả độ nhạy này tương đối thấp có thể do đặc điểm mẫu nghiên cứu đa số bệnh nhân UTBMBT ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) của bệnh. Nồng độ CA125 huyết thanh thường ở mức bình thường trong ung thư biểu mô buồng trứng xâm lấn ở giai đoạn sớm. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Tô Thị Thục Trang thực hiện nghiên cứu trên 1300 bệnh nhân có khối u buồng trứng nhập viện phẫu thuật tại Bệnh viện Từ Dũ năm 2014 nhằm khảo sát giá trị của HE4 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng cũng ghi nhận độ nhạy của CA125, HE4, ROMA lần lượt là 67,1%; 80,8%; 72,6%. Tác giả Kyung Hee Han đã tiến hành đề tài nghiên cứu về giá trị của ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng so với CA125 và HE4, kết quả ghi nhận độ nhạy của CA125, HE4, ROMA trong chẩn đoán UTBMBT là 65,7%, 35,2%, 66,7%. Tác giả Karlsen và cộng sự cũng đã tiến hành nghiên cứu trên 1218 bệnh nhân có khối u vùng chậu ở các nước Châu Á Thái Bình Dương bao gồm 809 trường hợp khối u lành tính, 79 trường hợp u giáp biên ác, 252 trường hợp UTBT, trong đó có 64 trường hợp giai đoạn sớm, 188 trường hợp ở giai đoạn muộn. Từ đó tác giả tính được độ nhạy của CA125 là 62,2%, HE4 là 63,2% và ROMA là 76,5%. Từ kết quả nghiên cứu tác giả kết luận rằng sử dụng HE4 và ROMA giúp phân biệt UTBT từ những phụ nữ có khối u vùng chậu ngay cả ở giai đoạn sớm của bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả các nghiên cứu trên vì có cùng đặc điểm là UTBMBT ở giai đoạn sớm của mẫu nghiên cứu chiếm số lượng nhiều, nồng độ CA125 và HE4 chưa tăng làm tăng tỷ lệ âm giả ở nhóm bệnh này, các nghiên cứu trên đều sử dụng điểm cắt cho HE4 đối với phụ nữ chưa mãn kinh là 70 pmol/l, phụ nữ mãn kinh là 140 pmol/l, CA125 \leq 35U/l. Tuy nhiên, độ nhạy trong chẩn đoán UTBMBT của CA 125, HE4 và ROMA ở các nghiên cứu khác có chỉ số cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Phạm Thị Diệu Hà đã ghi nhận độ nhạy của CA125, HE4, ROMA trong chẩn đoán UTBMBT lần lượt là 92,5%, 82,5%, 95%; ROMA có độ nhạy cao nhất, tăng sớm hơn CA125 hay HE4 riêng lẻ, giúp phát hiện sớm nguy cơ UTBMBT. Tác giả Maria Lycke và cộng sự thực hiện một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ở 6 bệnh viện của Thụy Điển năm 2018 trên 638 phụ nữ. Kết quả ghi nhận ở phụ nữ sau mãn kinh, độ nhạy của CA125, HE4 và ROMA lần lượt là 92%, 72% và 91%; ở phụ nữ tiền mãn kinh, độ nhạy của CA125, HE4 và ROMA lần lượt là 96%, 83% và 87%. Kết quả của nghiên cứu cho thấy CA125 và ROMA tốt hơn HE4 trong việc chẩn đoán ung thư buồng trứng do độ nhạy cao. Nghiên cứu của Elham O Hamed và cộng sự tiến hành từ tháng 3 năm 2011 đến tháng 7 năm 2012 tại Bộ môn Ung bướu – Đại Học Sohag, Ai Cập, thực hiện trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng, 20 bệnh nhân có bệnh phụ khoa và 20 người khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận CA125, HE4 có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cao hơn lần lượt là 90% so với 83,3%, 95% so với 85%, 93,1% so với 80,7%, 92,7% so với 87,2%. Kết hợp HE4 và CA125 sẽ tăng độ nhạy và giá trị tiên đoán dương lần lượt là 96,7% và 97%. Kết quả các

nghiên cứu trên đều có độ nhạy cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do bệnh nhân ở giai đoạn muộn nhiều, nồng độ các dấu ấn sinh học đã tăng cao lớn hơn điểm cắt ở nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên các nghiên cứu trên cũng cho thấy cho thấy ROMA có độ nhạy cao hơn CA125 và HE4, có hiệu quả chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng tốt nhất trong số các dấu ấn sinh học.

HE4 có độ nhạy thấp hơn so với CA125, tuy nhiên HE4 có độ đặc hiệu cao và diện tích dưới đường cong ROC lớn hơn so với CA125, đặc biệt ở nhóm mãn kinh. Độ đặc hiệu cao là một ưu điểm của HE4 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng và giá trị tiên đoán dương cũng rất cao (90,1%). Điều này có nghĩa là trên bệnh nhân nếu xét nghiệm dương tính, thì ta có thể kết luận khả năng mắc bệnh chính xác lên đến 90%. Như vậy với độ nhạy là 40,2%, xét nghiệm HE4 ít có vai trò như một xét nghiệm giúp xác định bệnh để có hướng xử trí thích hợp cho UTBMBT. Nhưng với độ đặc hiệu cao, HE4 sẽ có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán loại trừ UTBMBT trên những bệnh nhân có khối u buồng trứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Diệu Hà đã ghi nhận độ đặc hiệu CA125, HE4 lần lượt là 64,3%, 90%. CA125 có độ nhạy cao nhưng cũng tăng cả trong các nhóm u lành tính, trong khi đó HE4 có độ đặc hiệu cao, phân biệt sớm u lành hay u ác, đặc biệt ở nhóm mãn kinh HE4 có độ đặc hiệu 100%. Tác giả Maria Lycke và cộng sự thực hiện một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ở 6 bệnh viện của Thụy Điển trên 638 phụ nữ cũng ghi nhận ở phụ nữ sau mãn kinh độ đặc hiệu của CA125, HE4 và ROMA lần lượt là 80%, 92% và 77%, ở phụ nữ tiền mãn kinh độ đặc hiệu của CA125, HE4 và ROMA lần lượt là 60%, 91% và 81%. Kết quả của nghiên cứu cho thấy HE4 giúp chẩn đoán phân biệt tốt hơn giữa u ác tính và u lành tính do độ đặc hiệu cao. Tác giả Moore và cộng sự đã khảo sát trên 259 bệnh nhân có khối u vùng chậu năm 2008 với điểm cắt của HE4 là 70 pmol/l và CA125 là 35 U/ml cũng ghi nhận HE4 có độ đặc hiệu là 95%. Khi kết hợp CA125 và HE4 thì đạt độ nhạy cao là 76,4% và độ đặc hiệu là 95%, khi phối hợp CA125 và HE4 bằng thuật toán ROMA giúp tiên đoán bệnh chính xác hơn khi chỉ dựa vào từng dấu ấn riêng lẻ.

Đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi khi kết hợp hai chỉ số HE4 và CA125 trong ROMA thì có cải thiện độ nhạy và diện tích dưới đường cong ROC so với CA125 và HE4, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Tuy nhiên độ đặc hiệu của ROMA lại thấp hơn so với CA125 và HE4 đơn độc. ROMA khắc phục được nhược điểm độ nhạy thấp của HE4 và độ đặc hiệu không cao của CA125, làm tăng diện tích dưới đường cong ROC, tăng giá trị chẩn đoán UTBMBT. Do đó, sự kết hợp của xét nghiệm CA125 và HE4 là một công cụ chẩn đoán tốt hơn so với việc sử dụng các dấu ấn riêng lẻ. Điều này càng được khẳng định bởi giá trị tiên đoán âm cao 81,2% so với CA125 là 47,5% và HE4 là 74,74%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước về giá trị của ROMA trong chẩn đoán UTBT. Tác giả Võ Văn Khoa, Nguyễn Vũ Quốc Huy năm 2018 đã nghiên cứu giá trị của HE4, CA125, ROMA trong chẩn đoán trước mổ ung thư buồng trứng. Kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của CA125, HE4, ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng lần lượt là: 83,33% và 78,14%; 50% và 98,38%; 80% và 84,62%. Diện tích dưới đường cong ROC của CA125, HE4, ROMA lần lượt là: 0,872; 0,894; 0,912. Tác giả kết luận ba chỉ số CA125, HE4, ROMA đều có giá trị dự báo ung thư buồng trứng được đánh giá là tốt đến rất

tốt, trong đó ROMA cho kết quả cao nhất. ROMA nên được triển khai ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng để giúp đánh giá, xử trí và tiên lượng bệnh nhân có khối u buồng trứng nghi ngờ ung thư..

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu của tác giả Tô Thị Thục Trang, Võ Văn Khoa hay Van Gorp, Francis Jacob, Kyung Hee Han, Young Jae Lee, các tác giả ghi nhận sự kết hợp cả 2 xét nghiệm này chưa cho thấy lợi ích trong thực hành lâm sàng. Các đề tài này tuy có điểm tương đồng với đề tài của chúng tôi về điểm cắt nồng độ của các dấu ấn CA125, HE4 và ROMA, nhưng lại có sự khác biệt về cỡ mẫu cũng như cách chọn mẫu nghiên cứu. Các đề tài nêu trên tuy có số lượng mẫu chung lớn, nhưng mẫu nghiên cứu nhóm ung thư buồng trứng lại khá nhỏ như nghiên cứu của tác giả Võ Văn Khoa có cỡ mẫu là 277 bệnh nhân, trong đó có 247 bệnh nhân lành tính, chỉ có 30 bệnh nhân ung thư buồng trứng. Hay đề tài của tác giả Tô Thị Thục Trang với 1300 bệnh nhân, trong đó có 73 trường hợp ung thư buồng trứng và 1217 bệnh nhân u lành. Bên cạnh đó, tác giả chọn mẫu ung thư là các dạng ung thư biểu mô buồng trứng và các mẫu u giáp biên ác, trong khi đề tài của chúng tôi thì loại trừ các trường hợp u giáp biên ác.

Ở hai nhóm còn kinh và mãn kinh, nhìn chung cả 3 chỉ số CA125, HE4 và ROMA đều được cải thiện giá trị độ đặc hiệu. Trong đó, ROMA thể hiện giá trị vượt trội hơn so với CA125, HE4 với độ nhạy cao ở cả hai nhóm còn kinh và mãn kinh. Còn ở nhóm mãn kinh thì độ đặc hiệu của ROMA được cải thiện tốt hơn so với nhóm còn kinh. Do đó, ROMA có giá trị chẩn đoán UTBMBT cao hơn ở nhóm mãn kinh so với nhóm còn kinh. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước. Tuy nhiên, ở kết quả nghiên cứu của tác giả Young Jae Lee cho kết quả ngược lại với ghi nhận ROMA không vượt trội so với CA125 ở phụ nữ mãn kinh.

4.3. Môi trường quan giữa nồng độ HE4, CA125 với các yếu tố liên quan

4.3.1. CA125, HE4 với tuổi

Về mối tương quan giữa nồng độ HE4, CA125 với tuổi, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ của CA125 và HE4 không có mối tương quan với tuổi ở nhóm bệnh nhân u lành ($p > 0,05$). Ở nhóm UTBMBT, kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tương quan nghịch, mức độ yếu giữa nồng độ CA125 với nhóm tuổi 40-49 ($r = -0,28$, $p < 0,001$), có mối tương quan thuận, mức độ yếu với nhóm tuổi từ 50 trở lên ($r = 0,23$, $p = 0,04$), không có sự tương quan giữa nồng độ HE4 với các nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Hong Yan Cheng thực hiện trên tổng số 2493 phụ nữ khỏe mạnh từ 40 tuổi trở lên từ tháng 3 năm 2013 đến tháng 3 năm 2017 ở Bắc Kinh, Trung Quốc ghi nhận HE4 tăng đáng kể theo tuổi ở nhóm sau mãn kinh ($H = 408,18$, $p < 0,001$) nhưng không tăng ở nhóm tiền mãn kinh ($Z = -0,43$, $P = 0,67$). Tác giả đưa ra kết luận tuổi là một trong hai yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ HE4 và tuổi tác cũng ảnh hưởng đến mức độ HE4 chủ yếu ở phụ nữ sau mãn kinh. Còn trong nghiên cứu của tác giả Anurag Prakash thì kết luận không có mối liên hệ giữa nồng độ CA125 và tuổi ($p > 0,05$).

4.3.2. CA125, HE4 với tình trạng kinh nguyệt

Thực tế kết quả nghiên cứu sự liên quan giữa nồng độ CA125, HE4 với tình trạng kinh nguyệt trong đề tài của chúng tôi ghi nhận: chưa tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ trung bình với tình trạng kinh nguyệt của CA125 với bệnh nhân ở cả hai nhóm, cũng như giữa HE4

và bệnh nhân UTBMBT. Còn ở nhóm bệnh nhân u lành thì nồng độ HE4 có mối tương quan nghịch với tình trạng kinh nguyệt. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Vicent Dochez, tác giả chứng minh nồng độ HE4 tăng đáng kể theo tuổi và có vẻ hợp lý hơn khi thiết lập các thuật toán dựa trên sự tính toán tuổi của bệnh nhân chứ không phải theo tình trạng mãn kinh của họ. Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Hong Yan Cheng, kết quả ghi nhận có sự khác biệt có nghĩa là thống kê về mức HE4 trung bình giữa nhóm sau mãn kinh và tiền mãn kinh. HE4 tăng đáng kể theo tuổi ở nhóm sau mãn kinh nhưng không tăng ở nhóm tiền mãn kinh. Tác giả kết luận rằng tình trạng và tuổi mãn kinh là cả hai yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ HE4 và tuổi tác ảnh hưởng chủ yếu ở phụ nữ sau mãn kinh. Nồng độ HE4 nhóm bệnh nhân sau mãn kinh cao hơn ở dân số tiền mãn kinh và tăng theo tuổi, còn nồng độ CA125 thì chủ yếu bị ảnh hưởng bởi tình trạng mãn kinh chứ không phải tuổi tác.

4.3.3. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và giai đoạn bệnh

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CA125 tăng dần qua các giai đoạn, thấp nhất ở giai đoạn I và tăng cao nhất ở giai đoạn IV, sự khác biệt nồng độ giữa các giai đoạn này có ý nghĩa thống kê. Nồng độ HE4 cũng tăng dần qua các giai đoạn, thấp nhất ở giai đoạn I và tăng cao nhất ở giai đoạn IV. Nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Diệu Hà cũng ghi nhận kết quả tương tự, giá trị CA125 và HE4 tăng dần theo giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng muộn thì giá trị CA125 và HE4 càng cao.

Kết quả nghiên cứu của tác giả Qiao cho thấy trong UTBMBT giai đoạn III-IV, nồng độ CA125 và HE4 tăng lên đáng kể mặc dù ở giai đoạn I-II thì nồng độ CA125 và HE4 cũng tăng lên ở các mức độ khác nhau nhưng mức độ tăng thấp hơn so với giai đoạn III-IV. Tác giả cũng ghi nhận rằng hệ thống phân loại Figo có tương quan có ý nghĩa thống kê với mức độ HE4 và CA125.

Nghiên cứu của Zhijun Yang ghi nhận nồng độ HE4 trung bình của 57 bệnh nhân tương ứng với các giai đoạn I,II là $226,43 \pm 196,87$ pmol/l, nồng độ trung bình HE4 của 123 bệnh nhân tương ứng với các giai đoạn III-IV là $366,13 \pm 192,16$ pmol/l, khi so sánh nồng độ HE4 giữa các giai đoạn ung thư buồng trứng I-II, III-IV thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của tác giả Eduardo Cambuzzi. Trong đề tài nghiên cứu của mình, tác giả ghi nhận giá trị trung bình của CA125 là 279,8 U/ml ($p = 0,001$) được quan sát thấy ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng biệt hóa vừa phải, giá trị trung bình của CA125 là 194,5 U/ml ($p = 0,001$) ở bệnh nhân ung thư buồng trứng biệt hóa kém. Tác giả kết luận nồng độ CA125 không tăng tuyến tính theo giai đoạn bệnh và không xác định được mối liên hệ giữa nồng độ CA125 với giai đoạn bệnh lý ($p = 0,1$).

4.3.4. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và phân độ mô học

Trong kết quả nghiên cứu của đề tài này, chúng tôi ghi nhận nồng độ CA125 và HE4 tăng dần qua các phân độ mô học từ thấp đến cao. Nồng độ CA125 và HE4 thấp tương ứng với phân độ mô học thấp và ngược lại, nồng độ CA125 và HE4 cao sẽ có phân độ mô học cao tương ứng.

Đến thời điểm hiện tại, đề tài nghiên cứu về mối tương quan giữa nồng độ CA125, HE4 và phân độ mô học của khối u là khá ít. Chúng tôi chỉ tìm được hai đề tài ở nước ngoài có

nghiên cứu về mối tương quan giữa nồng độ các dấu ấn sinh học và phân độ mô học u và chưa tìm thấy đề tài trong nước nghiên cứu về vấn đề này. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Eduardo Cambuzzi trên sáu mươi trường hợp có khối u buồng trứng nguyên phát từ năm 2005 đến năm 2010. Các bệnh nhân được phân tích đồng thời CA125 với tuổi, kích thước khối u, loại mô học, mức độ biệt hóa của khối u UTBMBT. Kết quả nghiên cứu ghi nhận có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ CA125 và mức độ mô học ($p=0,001$), đặc biệt là trong các khối u có phân độ ác tính cao. Tác giả cho rằng nồng độ cao của CA125 có liên quan đến mức độ ác tính cao của khối u buồng trứng. Nghiên cứu của Anurag Prakash cũng đưa ra kết luận về mối liên quan giữa nồng độ CA125 với mức độ ác tính của khối u là rất có ý nghĩa.

4.3.5. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và kích thước khối u

Trong mẫu nghiên cứu bệnh nhân có khối u có đường kính từ 5-10 cm chiếm tỷ lệ cao nhất, kế đến là khối u ≥ 10 cm với tỷ lệ 18,1%, thấp nhất là các khối u nhỏ chiếm tỷ lệ 11,5%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ CA125, HE4 với kích thước khối u. Điều này có ý nghĩa là những bệnh nhân có kích thước khối u càng lớn thì nồng độ CA125 và HE4 càng cao. CA125 và HE4 là những dấu ấn sinh học có bản chất là kháng nguyên bề mặt tế bào của khối u và là sản phẩm bài tiết bởi các tế bào khối u. Do đó, đối với những khối u có kích thước lớn, số lượng tế bào nhiều thì nồng độ của CA125 và HE4 sẽ càng tăng. Trong nghiên cứu của tác giả Thomas L. thì nồng độ CA125 có sự liên quan đến kích thước khối u. CA125 có thể bình thường khi khối u nhỏ (<1 cm), mức độ > 65 U/mL thường gặp khi khối u lớn > 2 cm. Ở phụ nữ sau mãn kinh có thể sờ thấy khối phần phụ và mức độ CA125 > 65 U/mL có giá trị dự đoán dương tính đối với ung thư buồng trứng là $> 95\%$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Ali Ayhan với ghi nhận trong trường hợp phân nhóm kích thước khối u là < 4 cm, 4,1-10 cm và >10 cm, nồng độ CA125 đã tăng lên đáng kể khi kích thước khối u tăng lên ($p < 0,05$). Tương tự, tác giả Eleftheria Kalogera cũng ghi nhận nồng độ HE4 cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có đường kính khối u > 2 cm ($n = 37$) so với những bệnh nhân có đường kính khối u ≤ 2 cm ($n = 17$). Nghiên cứu đã đưa ra kết luận nồng độ HE4 có mối tương quan tốt với kích thước khối u ($p = 0,002$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của tác giả Eduardo Cambuzzi và Anurag Prakash. Hai nghiên cứu của hai tác giả nước ngoài này đều ghi nhận là không tìm thấy mối liên hệ nào giữa mức CA125 và kích thước khối u.

4.4. Sự thay đổi nồng độ của CA125 và HE4 sau phẫu thuật và giá trị tiên lượng tái phát UTBMBT

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy nồng độ trung bình CA125 tăng cao trước khi phẫu thuật, gấp hơn 8 lần so với sau khi phẫu thuật, các giá trị CA125 trở về âm tính sau tháng thứ 6 phẫu thuật và hóa trị liệu. Trong khi đó, nồng độ trung bình HE4 tăng cao trước khi phẫu thuật, gấp 3 lần sau phẫu thuật, giảm thấp và trở về bình thường ngay sau phẫu thuật 1 tháng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số tác giả trên thế giới đã nghiên cứu và cũng ghi nhận rằng sau phẫu thuật nồng độ CA125 giảm dần theo thời gian chứ không giảm ngay lập tức do CA125 còn tồn tại trong huyết thanh của bệnh nhân. So với

CA125, ngoài giá trị chẩn đoán, nồng độ HE4 huyết thanh có thể quan trọng để đánh giá đáp ứng điều trị, dự đoán quá trình giảm tế bào và theo dõi bệnh nhân ung thư buồng trứng. Việc HE4 có nồng độ thấp hơn đáng kể và trở về bình thường sớm sau phẫu thuật cho thấy nồng độ HE4 đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá điều trị phẫu thuật, điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Xu và cộng sự.

Theo kết quả nghiên cứu của Ann-Lisbeth Liest công bố năm 2020, mặc dù CA125 cũng có giảm nồng độ sau khi phẫu thuật, nhưng phần lớn những bệnh nhân này vẫn có giá trị CA125 cao. Nồng độ CA125 có thể tăng cao sau phẫu thuật do phản ứng phức tạp sau thủ thuật phẫu thuật. Do đó, tăng CA125 sau phẫu thuật phải được xem xét liên quan đến thời gian giữa phẫu thuật và lấy mẫu máu cũng như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Trong khi đó HE4 được báo cáo là độc lập với các phản ứng phức tạp, và có sự giảm nồng độ sau phẫu thuật. Tác giả cũng đưa ra kết luận rằng HE4 là một dấu hiệu đầy hứa hẹn để đánh giá kết quả phẫu thuật và giá trị này cần được triển khai nghiên cứu thêm.

Đến thời điểm hiện tại, tại Việt Nam chỉ có đề tài của tác giả Vũ Văn Quyết nghiên cứu về nồng độ CA125 trong chẩn đoán tái phát UTBMBT, chúng tôi chưa tìm thấy dữ liệu nghiên cứu về giá trị của cả hai dấu ấn CA125 và HE4 trong tiên lượng tái phát UTBMBT.

Trong đề tài nghiên cứu của chúng tôi, 57 bệnh nhân theo dõi sau phẫu thuật 12 tháng, có 3 bệnh nhân mãn kinh có tình trạng tái phát u và cả 3 trường hợp này đều có tăng nồng độ HE4 trong khi đó thì nồng độ CA125 chưa tăng. Lý giải số ca tái phát tương đối ít trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi là do đặc điểm mẫu nghiên cứu có gần 80% bệnh nhân ở giai đoạn sớm (giai đoạn I với 120 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 58,8% và giai đoạn II với 42 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 20,6%). Bên cạnh đó, phần lớn bệnh nhân có khối u buồng trứng với phân độ mô học ác tính thấp (phân độ Grade 1 là 58,3%, phân độ Grade 2 là 20,1%). Bệnh nhân đa phần được khám và chẩn đoán sớm qua các kỳ khám sức khỏe định kỳ, được điều trị ở bệnh viện Từ Dũ là bệnh viện phụ sản có trình độ chuyên môn cao nên hiệu quả điều trị tốt cũng như khả năng tái phát sau điều trị tương đối thấp.

Nghiên cứu về mối tương quan giữa nồng độ CA125 và HE4 với tình trạng tái phát UTBMBT, chúng tôi ghi nhận không có sự tương quan giữa nồng độ CA125 với tình trạng tái phát UTBMBT, trong khi đó nồng độ HE4 có sự tương quan thuận mức độ mạnh giữa nồng độ HE4 với tình trạng tái phát ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật ($r = 0,82$, $p < 0,05$). Kết quả này cho thấy HE4 là một dấu ấn gợi ý sớm hơn CA125 về sự tái phát UTBMBT sau phẫu thuật.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với đa số các nghiên cứu khác. Các báo cáo liên quan đến vai trò của HE4 trong quá trình theo dõi đã gợi ý rằng HE4 là một dấu hiệu nhạy cảm hơn để chẩn đoán UTBT tái phát so với CA125. Báo cáo tổng quan của tác giả Elisa Piovano và cộng sự nghiên cứu tổng hợp 07 trong số 28 nghiên cứu lâm sàng với một số lượng nhỏ bệnh nhân (8-73 bệnh nhân). Sự tăng cao về nồng độ của HE4 sau khi hoàn thành liệu pháp điều trị có thể cho thấy một tiên lượng xấu. HE4 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tốt hơn trong chẩn đoán tái phát ung thư buồng trứng đối với CA125 và cũng là một chỉ báo sớm hơn về sự tái phát với thời gian sớm hơn chẩn đoán lâm sàng từ 5 đến 8 tháng. Những dữ liệu sơ bộ trong nghiên cứu của Elisa Piovano và cộng sự cũng cho thấy sự vượt trội của HE4 so với CA125 trong việc phát hiện tái phát ung thư buồng trứng. Nhóm tác giả cũng

khẳng định vai trò tiên lượng của HE4 có thể giúp các bác sĩ lâm sàng cá nhân hóa chương trình theo dõi, lập kế hoạch điều trị tái phát.

Tác giả Steffensen đã thực hiện một nghiên cứu trên 88 bệnh nhân bị ung thư buồng trứng đã hoàn thành hóa trị liệu đầu tiên, kết quả nghiên cứu ghi nhận có trên 50% bệnh nhân có mức tăng HE4 tại thời điểm theo dõi 3 và 6 tháng sau khi kết thúc điều trị và chứng minh rằng HE4 là một dấu hiệu nhạy cảm cao đối với bệnh tái phát. Nghiên cứu tiếp theo của Emanuela Anastasi và cộng sự thực hiện với mục tiêu là đánh giá sự biểu hiện của HE4 so với CA125 ở 32 bệnh nhân bị UTBMBT. Kết quả nghiên cứu chỉ ra HE4 có sự gia tăng nồng độ ở 08 bệnh nhân có tình trạng tái phát được theo dõi trong 20 tháng sau khi chẩn đoán và điều trị UTBMBT. Kết quả nghiên cứu này cho thấy HE4 là một dấu hiệu ban đầu quan trọng và có giá trị hơn CA125 trong gợi ý về sự tái phát của bệnh.

Tác giả Manganaro và cộng sự đã tiến hành thực hiện đề tài nghiên cứu hồi cứu ghi nhận mối tương quan đáng kể giữa với sự tăng cao nồng độ HE4 ở 6 trong số 9 bệnh nhân bị bệnh tái phát. Nghiên cứu này đã góp phần khẳng định giả thuyết rằng HE4 có vai trò là dấu ấn sinh học sớm cho sự tái phát của UTBMBT.

Đề tài của tác giả Francesco Plotti và cộng sự thực hiện tổng cộng có 8 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Kết quả ghi nhận trong 7 bệnh nhân tái phát có nồng độ HE4 bất thường và nồng độ CA125 bình thường. Nồng độ HE4 tăng cao khi tái phát và có giá trị trung bình là 107pmol/l. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra sự tăng nồng độ HE4 có thể được sử dụng như một gợi ý cho sự tái phát ở những bệnh nhân có nồng độ CA125 bình thường. Tác giả cũng khuyến nghị cần thêm các nghiên cứu khác trong tương lai để đánh giá vai trò của HE4 trong việc phát hiện sớm ung thư buồng trứng tái phát.

Như vậy nhìn chung các đề tài nghiên cứu nêu trên đều có thời gian theo dõi bệnh nhân điều trị trong khoảng thời gian từ 6 – 12 tháng với số ca tái phát ít. Các nghiên cứu đều có ghi nhận nồng độ HE4 tăng ở những bệnh nhân có tình trạng tái phát ung thư sau điều trị trong khi CA125 được ghi nhận là chưa có sự tăng về nồng độ ở những bệnh nhân tái phát này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các đề tài nghiên cứu này cho thấy giá trị của HE4 trong việc gợi ý tái phát UTBMBT sau điều trị.

HE4 hiện nay đã được đề xuất là dấu ấn sinh học hứa hẹn nhất có thể bổ sung cho CA125 và đã được FDA chấp thuận trong việc theo dõi và tái phát bệnh nhân UTBT.

KẾT LUẬN

1. Giá trị xét nghiệm HE4, CA125 và ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của CA125, HE4 và ROMA lần lượt là:

CA125: 66,67%, 66,76%, 21,6%, 47,5%

HE4: 40,2%, 95,95%, 90,1%, 74,74%

ROMA: 73,04%, 61,62%, 53,02%, 81,2%

Diện tích dưới đường cong cao của ROMA, HE4 và CA125 là 0,82; 0,77; 0,71. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nồng độ CA125 nhóm ung thư biểu mô buồng trứng cao hơn ở nhóm u lành (trung bình $482,94 \pm 1171,02$ U/ml, trung vị $78,15 \pm 17,52$ U/ml so với trung bình $55,05 \pm 31,14$ U/ml, trung vị $23,75 \pm 1,14$ U/ml).

Nồng độ HE4 tăng cao ở nhóm ung thư biểu mô buồng trứng so với nhóm u lành tính (trung bình $164,38 \pm 270,15$ pmol/l, trung vị $76,90 \pm 7,94$ so với trung bình $45,25 \pm 20,47$ pmol/l, trung vị $42,21 \pm 0,64$).

2. Mối tương quan giữa nồng độ của HE4, CA125 với tuổi, tình trạng kinh nguyệt, giai đoạn lâm sàng, kích thước khối u và phân độ mô học ung thư biểu mô buồng trứng.

- Tương quan với tuổi: có sự tương quan giữa CA125 với hai nhóm tuổi 40-49 và từ 50 tuổi trở đi ở nhóm UTBMBT.

- Tương quan với tình trạng kinh nguyệt: chưa tìm thấy sự tương quan giữa nồng độ trung bình với tình trạng kinh nguyệt của CA125 với bệnh nhân ở cả hai nhóm, cũng như giữa HE4 và bệnh nhân UTBMBT.

- Tương quan với giai đoạn bệnh: nồng độ CA125 và HE4 tăng dần qua các giai đoạn, thấp nhất ở giai đoạn I, cao nhất ở giai đoạn IV.

- Tương quan với phân độ mô học: nồng độ CA125 và HE4 tăng dần theo các phân độ mô học.

- Tương quan với kích thước u: có mối tương quan giữa nồng độ CA125, HE4 với kích thước khối u.

3. Sự thay đổi nồng độ của CA125 và HE4 sau điều trị và giá trị tiên lượng tái phát ung thư biểu mô buồng trứng

Nồng độ trung bình CA125 sau phẫu thuật giảm so với trước khi phẫu thuật, trở về âm tính sau tháng thứ 6 phẫu thuật và hóa trị liệu. Trong khi đó, nồng độ trung bình HE4 giảm thấp và trở về bình thường ngay sau phẫu thuật 1 tháng. Kết quả theo dõi các trường hợp sau phẫu thuật và điều trị 12 tháng, không có tình trạng tăng nồng độ CA125 và HE4 ở những bệnh nhân không tái phát, có sự tăng nồng độ HE4 ở những bệnh nhân tái phát, trong khi đó thì nồng độ CA125 chưa tăng. Không có sự khác biệt về nồng độ cũng như tương quan giữa nồng độ CA125 với tình trạng tái phát UTBMBT, trong khi đó nồng độ HE4 có sự khác biệt ý nghĩa thống kê và có sự tương quan thuận mức độ mạnh với tình trạng tái phát ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật. Kết quả này cho thấy HE4 là một gợi ý sớm hơn CA125 về theo dõi tái phát UTBMBT sau phẫu thuật.

KIẾN NGHỊ

Đối với bệnh nhân có khối u buồng trứng, nên kết hợp cả hai dấu ấn sinh học CA125 và HE4 để có thể chẩn đoán chính xác được khả năng lành tính hay ác tính của khối u, từ đó có thể đưa ra phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

Sau điều trị phẫu thuật, hóa trị liệu, xét nghiệm HE4 nên được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị, theo dõi định kỳ cũng như phát hiện tình trạng tái phát để cải thiện chất lượng quản lý và điều trị ung thư buồng trứng

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Giảng Thị Mộng Huyền, Lê Xuân Trường, Nguyễn Thị Băng Sương, Lâm Vĩnh Niên (2020), “Giá trị xét nghiệm CA125 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng”, *Tạp chí Y học TP HCM*, tập 24(1), tr. 142-145.
2. Giảng Thị Mộng Huyền, Lê Xuân Trường, Nguyễn Thị Băng Sương, Lâm Vĩnh Niên (2020), “Giá trị xét nghiệm HE4 và chỉ số ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng”, *Tạp chí Y học TP HCM*, tập 24(1), tr. 147-151.