

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2022

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 CA 125
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG UNG THƯ
BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG**

NGÀNH: HÓA SINH Y HỌC

MÃ SỐ: 62 72 01 12

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS.BS. LÊ XUÂN TRƯỜNG**
- 2. PGS.TS.BS. NGUYỄN THỊ BĂNG SƯƠNG**

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Giảng Thị Mộng Huyền

MỤC LỤC

Trang

Lời cam đoan	
Danh mục viết tắt và thuật ngữ Anh Việt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình, biểu đồ, sơ đồ	
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Đại cương về ung thư buồng trứng	4
1.1.1. Giải phẫu, chức năng buồng trứng	4
1.1.2. Dịch tế học ung thư buồng trứng	5
1.1.3. Cơ chế di căn của ung thư buồng trứng	6
1.1.4. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng	8
1.1.5. Chẩn đoán ung thư buồng trứng	9
1.1.6. Điều trị ung thư buồng trứng	11
1.1.7. Tiên lượng bệnh ung thư buồng trứng	12
1.2. Dấu ấn sinh học CA125 và HE4 trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư buồng trứng	13
1.2.1. Dấu ấn sinh học CA125	13
1.2.2. Dấu ấn sinh học HE4	21
1.2.3. ROMA	34
1.3. Các nghiên cứu trong và ngoài nước về các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán ung thư buồng trứng	35
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Thiết kế nghiên cứu	38
2.2. Đối tượng nghiên cứu	38

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh.....	38
2.2.1. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	38
2.5. Xác định các biến số nghiên cứu.....	39
2.5.1. Tuổi.....	39
2.5.2. Tình trạng mãn kinh.....	39
2.5.3. Phân loại giai đoạn ung thư buồng trứng theo FIGO.....	40
2.5.4. Các type mô học khối u buồng trứng.....	41
2.5.5. Phân độ mô học ung thư.....	42
2.5.6. Kích thước khối u.....	42
2.5.7. CA125.....	42
2.5.8. HE4.....	46
2.5.9. ROMA.....	49
2.6. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	50
2.6.1. Phương pháp chọn mẫu.....	50
2.6.2. Công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	50
2.7. Quy trình nghiên cứu.....	50
2.7.1. Chọn mẫu ung thư biểu mô buồng trứng.....	50
2.7.2. Chọn mẫu u lành buồng trứng.....	51
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.....	53
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	54
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	55
3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.....	55
3.1.1. Tuổi.....	55
3.1.2. Tình trạng kinh nguyệt.....	56

3.1.3. Nồng độ CA125, HE4 trong u lành và UTBMBT	57
3.1.4. Giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO	58
3.1.5. Phân độ mô học của khối u	59
3.1.6. Kích thước khối u.....	59
3.2. Giá trị xét nghiệm HE4, CA125 và ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng.	60
3.3. Mối tương quan giữa nồng độ HE4, CA125 với các yếu tố liên quan	64
3.3.1. Tương quan giữa CA125, HE4 với tuổi.....	64
3.3.2. Tương quan giữa CA125, HE4 với tình trạng kinh nguyệt	68
3.3.3. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO.....	70
3.3.4. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và phân độ mô học khối u..	71
3.3.5. Mối tương quan giữa CA125, HE4 và kích thước khối u.....	72
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.....	74
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	82
4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.....	82
4.1.1. Tuổi	82
4.1.2. Tình trạng mãn kinh.....	83
4.1.3. Giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO	84
4.1.4. Phân độ mô học của khối u	85
4.1.5. Nồng độ CA125, HE4 trong u lành và UTBMBT.....	86
4.2. Giá trị xét nghiệm HE4, CA125 và ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng.	86
4.3. Mối tương quan giữa nồng độ HE4, CA125 với các yếu tố liên quan	96
4.3.1. CA125, HE4 với tuổi	96

4.3.2. CA125, HE4 với tình trạng kinh nguyệt.....	97
4.3.3. Môi tương quan giữa CA125, HE4 và giai đoạn bệnh	98
4.3.4. Môi tương quan giữa CA125, HE4 và phân độ mô học	100
4.3.5. Môi tương quan giữa CA125, HE4 và kích thước khối u.....	101
4.4. Sự thay đổi nồng độ của CA125 và HE4 sau phẫu thuật và giá trị tiên lượng tái phát UTBMBT	102
KẾT LUẬN	108
KIẾN NGHỊ	110
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
CA125	Cancer Antigen 125	Kháng nguyên ung thư 125
EMT	Epithelial Mesenchymal Transitions	Chuyển dạng trung mô – biểu mô
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	Liên đoàn quốc tế phụ khoa và sản khoa
HE4	Human Epididymis Protein 4	Protein mào tinh hoàn người 4
NK	Natural killer	Tế bào tiêu diệt tự nhiên
NPV	Negative predictive value	Giá trị tiên đoán âm
OC125	Ovarian cancer 125	Kháng thể đơn dòng OC125
ROC	Receiver Operating Characteristic	Đường cong ROC
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	Thuật toán đánh giá nguy cơ ung thư buồng trứng
shRNA	Short hairpin RNA	
Ss	Sensitivity	Độ nhạy
Sp	Specificity	Độ đặc hiệu
PPV	Positive predictive value	Giá trị tiên đoán dương
UTBT		Ung thư buồng trứng
UTBMBT		Ung thư biểu mô buồng trứng
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Yếu tố tăng trưởng nội mạch

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 2.1. Phân loại giai đoạn lâm sàng FIGO	40
Bảng 2.2. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm.....	53
Bảng 3.1. Nồng độ CA125 trong u lành và UTBMBT	57
Bảng 3.2. Nồng độ HE4 trong u lành và UTBMBT	57
Bảng 3.3. Tỷ lệ giai đoạn bệnh ung thư biểu mô buồng trứng theo phân loại FIGO	58
Bảng 3.4. Tỷ lệ phân độ mô học của khối u.....	59
Bảng 3.5. Tỷ lệ kích thước khối u	59
Bảng 3.6. Tần số bệnh ung thư biểu mô buồng trứng và u lành theo ngưỡng cắt CA125	60
Bảng 3.7. Tần số bệnh ung thư biểu mô buồng trứng và u lành theo ngưỡng cắt HE4.....	60
Bảng 3.8. Tần số bệnh ung thư biểu mô buồng trứng và u lành theo ngưỡng cắt ROMA.....	61
Bảng 3.9. Diện tích dưới đường cong ROC của HE4, CA125 và ROMA	62
Bảng 3.10. So sánh các giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng của HE4, CA125 và ROMA	63
Bảng 3.11. Tương quan giữa nồng độ CA125 và tuổi ở bệnh nhân u lành	64
Bảng 3.12. Tương quan giữa nồng độ CA125 và nhóm tuổi ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.....	65
Bảng 3.13. Tương quan giữa nồng độ HE4 và nhóm tuổi ở bệnh nhân u lành..	66
Bảng 3.14. Tương quan giữa nồng độ HE4 và nhóm tuổi ở bệnh nhân ung thư	

buồng trứng.....	67
Bảng 3.15. Tương quan giữa nồng độ CA125 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân u lành.....	68
Bảng 3.16. Tương quan giữa nồng độ CA125 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.....	68
Bảng 3.17. Tương quan giữa nồng độ HE4 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân u lành.....	69
Bảng 3.18. Tương quan giữa nồng độ HE4 và tình trạng kinh nguyệt ở bệnh nhân ung thư buồng trứng.....	69
Bảng 3.19. Nồng độ CA125 và giai đoạn bệnh.....	70
Bảng 3.20. Nồng độ HE4 và giai đoạn bệnh.....	70
Bảng 3.21. Nồng độ CA125 và phân độ mô học	71
Bảng 3.22. Nồng độ HE4 và phân độ mô học.....	71
Bảng 3.23. Sự tương quan giữa nồng độ CA125 với kích thước khối u ở bệnh nhân u lành.....	72
Bảng 3.24. Sự tương quan giữa nồng độ CA125 với kích thước khối u ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.....	72
Bảng 3.25. Sự tương quan giữa nồng độ HE4 và kích thước khối u ở bệnh nhân u lành	73
Bảng 3.26. Sự tương quan giữa nồng độ HE4 và kích thước khối u ở bệnh nhân ung thư buồng trứng	73
Bảng 3.27. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 01 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu	74
Bảng 3.28. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 03 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu	74
Bảng 3.29. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 06 tháng phẫu thuật cắt khối	

u và hóa trị liệu	75
Bảng 3.30. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau 12 tháng phẫu thuật cắt khối u và hóa trị liệu	75
Bảng 3.31. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 01 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát	78
Bảng 3.32. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 03 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát	78
Bảng 3.33. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 06 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát	79
Bảng 3.34. Nồng độ trung bình CA125, HE4 sau phẫu thuật 12 tháng ở hai nhóm không tái phát và tái phát	79
Bảng 3.35. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 01 tháng	80
Bảng 3.36. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 03 tháng	80
Bảng 3.37. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 06 tháng	81
Bảng 3.38. Tương quan giữa nồng độ trung bình CA125, HE4 với tình trạng tái phát sau phẫu thuật 12 tháng	81
Bảng 4.1. Bảng so sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của CA125, HE4 và ROMA.....	95

DANH MỤC CÁC HÌNH, BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

	Trang
Hình 1.1. Cấu trúc phân tử CA125	13
Hình 1.2. Mô hình di căn phức tạp của khối u buồng trứng	16
Hình 1.3. Cấu trúc gen tổng hợp HE4	23
Hình 3.1. Diện tích dưới đường cong ROC của CA125, HE4 và ROMA ...	62
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo độ tuổi.....	55
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng kinh nguyệt	56
Biểu đồ 3.3 Sự thay đổi nồng độ của CA125 sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu	76
Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi nồng độ của HE4 sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu	77
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	52

MỞ ĐẦU

Theo GLOBOCAN 2020, bệnh lý ung thư buồng trứng đứng hàng thứ 19 trên thế giới, mỗi năm Việt Nam có khoảng 1.404 trường hợp mới mắc và 923 ca tử vong [64]. Trong đó, ung thư biểu mô buồng trứng là thể thường gặp nhất của ung thư buồng trứng và có tỷ lệ khoảng 20% trên dân số u hạ vị [3]. Ung thư biểu mô buồng trứng là căn bệnh ung thư vùng hạ vị nguy hiểm nhưng bệnh nhân thường khó nhận biết ở giai đoạn đầu do bệnh diễn tiến âm thầm, triệu chứng không rõ ràng nên hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán thường ở giai đoạn cuối dẫn đến tỷ lệ tử vong cao. Do vậy các liệu pháp chẩn đoán và điều trị tiên tiến bệnh lý ung thư biểu mô buồng trứng luôn là vấn đề nghiên cứu cần thiết và được quan tâm sâu rộng.

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 như lạc nội mạc tử cung, nang buồng trứng xuất huyết và các bệnh lý viêm nhiễm vùng chậu...[138]. Trong khi đó HE4 là một dấu ấn sinh học được ghi nhận là có thể khắc phục được khuyết điểm nói trên của CA125. HE4 và CA125 cao gợi ý chẩn đoán ung thư buồng trứng trong khi CA125

tăng mà HE4 không tăng sẽ cho thấy một tình trạng lành tính, nếu HE4 tăng cao trong huyết thanh mà CA125 lại bình thường thì càng gợi ý có sự hiện diện của UTBT [89]. Ngoài ra, sự kết hợp cả 2 xét nghiệm HE4 và CA125 là chỉ số 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 [89]. 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 [61], [81], [89], [120], [130]... 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 [4], [8], [13], [16], [17]. Năm 2010, tác giả Võ Thanh Nhân đã nghiên cứu về vai trò của HE4, tuy nhiên nghiên cứu này chỉ thực hiện trên cỡ mẫu nhỏ nên chưa đủ tin cậy để xác định chính xác độ nhạy và độ đặc hiệu cho một xét nghiệm chẩn đoán [13]. Năm 2012, tác giả Phạm Thị Diệu Hà ghi nhận HE4 có độ đặc hiệu cao hơn so với CA125, việc sử dụng kết hợp hai xét nghiệm là ROMA có giá trị hơn so với việc sử dụng hai xét nghiệm riêng lẻ [4]. Nhưng nghiên cứu của tác giả Tô Thị Thục Trang năm 2014 ghi nhận giá trị của ROMA thấp hơn chưa đạt mức ý nghĩa so với sử dụng HE4 đơn thuần [17]. 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. Xuất phát từ những vấn đề trên, 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” nhằm xác định dấu ấn sinh học có giá trị, góp phần trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng UTBT.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát: Khảo sát giá trị xét nghiệm HE4 và CA125 trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư biểu mô buồng trứng.

Mục tiêu cụ thể:

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.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về ung thư buồng trứng

1.1.1. Giải phẫu, chức năng buồng trứng

1.1.1.1. Giải phẫu buồng trứng

Buồng trứng là một tạng nằm trong ổ phúc mạc, có hình đậu dẹt, kích thước khoảng 1cm chiều dày, 2cm chiều rộng và 3cm chiều cao.

Buồng trứng có hai mặt, mặt trong tiếp xúc với các tua của phễu vòi tử cung và các quai ruột, mặt ngoài áp vào phúc mạc thành bên chậu hông. Có hai bờ là bờ tự do và bờ mạc treo buồng trứng, có hai đầu là đầu vòi và đầu tử cung.

Buồng trứng được cấp máu từ hai nguồn: động mạch buồng trứng từ động mạch chủ bụng và nhánh buồng trứng của động mạch tử cung. Tĩnh mạch đi theo động mạch và tạo thành một đám rối tĩnh mạch hình dây leo ở gần rốn buồng trứng. Bạch huyết theo các mạch và đổ vào các hạch bạch huyết ở gần thất lưng. Thần kinh tách từ đám rối buồng trứng, đi theo động mạch buồng trứng để vào buồng trứng [1].

1.1.1.2. Chức năng buồng trứng

Buồng trứng có hai chức năng, chức năng ngoại tiết là tạo noãn và chức năng nội tiết là sản xuất ra các hormon sinh dục.

Chức năng ngoại tiết: buồng trứng có rất nhiều noãn, vào tuổi dậy thì số lượng nang noãn chỉ còn 300.000 đến 400.000, buồng trứng không có khả năng sản sinh những nang noãn mới. Buồng trứng là một cơ quan đích trong trục dưới đồi – tuyến yên – buồng trứng. Dưới tác động của FSH, nang noãn lớn lên rồi chín gọi là nang De Graaf. Dưới tác dụng của LH, nang noãn chín, sau đó noãn được giải phóng ra ngoài gọi là hiện tượng phóng noãn. Noãn được vòi trứng hứng lấy, nếu gặp tinh trùng sẽ thụ tinh và di chuyển về tử

cung để làm tổ. Phần tế bào nang còn lại sẽ chuyển dạng thành tế bào hoàng thể.

Chức năng nội tiết: Dưới tác dụng của các hormon GnRH, LH, FSH, buồng trứng sản xuất ra estrogen, progesteron và androgen. Các hormon này tác động lên niêm mạc tử cung tạo hiện tượng kinh nguyệt. Ngoài ra chúng còn tác động lên các cơ quan khác như cơ tử cung, cổ tử cung, âm hộ, âm đạo và tuyến vú [11].

1.1.2. Dịch tế học ung thư buồng trứng

1.1.2.1. Thế giới

Theo GLOBOCAN 2018, trên thế giới, UTBT đứng hàng thứ tám ở phụ nữ với tỷ lệ mới mắc 6,6/100.000 dân. Ước tính, mỗi năm có khoảng 185.000 trường hợp tử vong do UTBT. Phụ nữ Bắc Mỹ và châu Âu có tỷ lệ mắc UTBT cao nhất, tỷ lệ mắc bệnh thấp ở châu Á [65].

Đến năm 2020, thế giới có 313.959 người mắc mới UTBT, tỷ lệ mắc bệnh là 6,2/100.000 người, ước tính tử vong là 161.996 người [64]. Tại Mỹ, hàng năm có khoảng 21.400 trường hợp UTBT mắc mới và 13.800 trường hợp tử vong do UTBT [110]. Tại Châu Âu, số bệnh nhân mắc mới là 65.538 với 42.704 trường hợp tử vong. UTBT đứng hàng thứ 5 về tỷ lệ mắc và thứ 4 về tỷ lệ tử vong do ung thư ở phụ nữ [80].

1.1.2.2. Việt Nam

Tại Việt Nam theo GLOBOCAN 2018, mỗi năm có khoảng 1.500 trường hợp mới mắc và khoảng 850 ca tử vong do UTBT. Tỷ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi là 2,7/100.000 dân. Tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi, phần lớn ung thư biểu mô buồng trứng gặp ở lứa tuổi hậu mãn kinh, tuổi mắc trung bình là 63. Ngược lại, ung thư tế bào mầm buồng trứng thường gặp ở phụ nữ trẻ, từ 15-20 tuổi. Theo thống kê năm 2020, Việt Nam có khoảng 1.404 trường hợp mới mắc và 923 ca tử vong mỗi năm [64].

1.1.3. Cơ chế di căn của ung thư buồng trứng

Các loại ung thư khác nhau có đặc điểm về mặt sinh học và lâm sàng khác nhau. Trong khi các tế bào ung thư của các loại ung thư biểu mô khác đều có sự liên quan đến cơ chế thuộc về mạch, nội xâm lấn và ngoại xâm lấn, di căn từ vị trí ban đầu tới các cơ quan ở xa, thì cơ chế di căn trong UTBT mang tính chất cục bộ hơn. Các tế bào bắt nguồn từ khối u buồng trứng thường di chuyển tới các cơ quan thuộc màng bụng thông qua cơ chế vận động sinh lý học của dịch màng bụng và ít khi tạo nên các di căn bên ngoài màng bụng. Cơ chế sinh học thứ nhất đối với sự di căn là quá trình chuyển đổi trung - biểu mô (EMT- Epithelial Mesenchymal Transitions) tạo thuận lợi cho việc gắn các tế bào ung thư vào các vị trí mô mới. Do thiếu hàng rào ngăn cách về giải phẫu nên ung thư buồng trứng có thể lan rộng khắp khoang phúc mạc. Quá trình này được đặc trưng bởi những biến đổi protein và gen như giảm biểu hiện trạng thái biểu mô nhưng lại có sự biểu hiện quá mức các protein vimentin và metalloprotease chất nền ở trạng thái trung mô. Nó cũng được đặc trưng bởi những biến đổi trong sự kết dính tế bào – tế bào và các phân tử kết dính gian bào – tế bào, bao gồm các integrin, E-N - cadherin E – cadherin. E-cadherin cho phép sự kết nối giữa các sợi actin bên trong tế bào với môi trường bên ngoài tế bào, khởi đầu sự tách rời các tế bào khỏi vị trí khối u. Gần đây người ta cũng ghi nhận quá trình này có liên quan đến sự gia tăng biểu hiện của glycoprotein MUC-4. MUC-4 cũng liên quan đến sự gia tăng biểu hiện của các cadherin khác như N-cadherin, vimentin... làm tăng khả năng xâm lấn của tế bào. Quá trình EMT cũng giúp cho các tế bào có khả năng phát triển trong các điều kiện không thuận lợi. Khi các tế bào tách khỏi khối u thì môi trường dịch màng bụng bắt đầu thúc đẩy các tế bào UTBT tăng sinh và đi sâu vào các vị trí trong ổ bụng. Các yếu tố tăng trưởng giữ vai trò quan trọng trong việc di chuyển và xâm lấn của tế bào, trong đó yếu tố VEGF

đóng vai trò chủ yếu. VEGF hoạt hóa con đường MAPK góp phần làm giảm sự liên kết giữa các tế bào. Yếu tố này cũng kích hoạt con đường PI3K góp phần vào việc định vị của MMP-9 trên bề mặt tế bào để phân cắt E-cadherin. Tuy nhiên VEGF cũng kích thích sự tích lũy dịch cổ trướng bằng cách nới rộng cơ hoành và tăng sinh các mạch máu liên quan khối u. Sau đó, các tế bào ung thư có thể di căn xuyên qua ổ bụng với tư cách là các tế bào đơn hay các nhóm nhiều tế bào được gọi là các khối cầu “spheroid”. Những khối cầu này có sự tồn tại của $\alpha 5\beta 1$ integrin trên bề mặt của chúng, rất quan trọng cho sự tăng trưởng của khối cầu. Các cặp integrin/ligand khác cũng tồn tại như integrin/laminin và $\alpha 2\beta 1$ -integrin/collagen type IV, chúng can thiệp vào sự gắn kết của khối cầu, trung biểu mô của phúc mạc và mạc nối. Trong quá trình xâm lấn tế bào, bắt buộc phải có các enzyme phân giải protein để giải phóng các khối cầu khỏi môi trường màng bụng, trong đó Metalloproteinase gian bào type I và II giữ vai trò quan trọng. Sau khi xâm lấn đến màng bụng, các tế bào ung thư sẽ gắn vào màng bụng, được thiết lập bởi các tế bào trung biểu mô có collagen type I và IV, fibronectin và laminin. Các cặp đôi integrin sau đó sẽ tác động cho việc gắn kết. Tại bước này thì VCAM cũng là một protein màng có ở bề mặt các tế bào trung biểu mô gắn với $\alpha 4\beta 1$ integrin từ bề mặt các tế bào ung thư. Ngoài ra, các phân tử kết dính như NCAM cũng có thể thúc đẩy sự di căn UTBT thông qua việc tương tác với các thụ thể như FGFR.

Cơ chế sinh học của quá trình tiến triển di căn bao gồm việc lưu giữ các nhóm tế bào ở mô màng bụng. Quá trình này chủ yếu bao gồm việc tăng sinh các mạch máu mới để tạo nên sự dinh dưỡng tự trị hoàn chỉnh cho vị trí u mới. VEGF ở giai đoạn này lại cần cho việc kích thích nội mô mạch bạch huyết để tạo ra các mạch máu và bạch huyết mới. Quá trình này là bước cuối cùng của sự di căn, đó cũng là lý do giải thích vì sao sự biểu hiện của VEGF

trong carcinoma buồng trứng nói chung là một tiên lượng xấu [9].

1.1.4. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng

Nguyên nhân của UTBT chưa được biết rõ ràng, tuy nhiên có nhiều nghiên cứu ghi nhận những yếu tố liên quan đến UTBT như sau:

1.1.4.1. Tuổi nguy cơ

Lứa tuổi có nguy cơ cao nhất là 60-64, kế đến là nhóm 75-79; tuổi mãn kinh trễ làm tăng nguy cơ UTBT [6], [114].

1.1.4.2. Yếu tố nội tiết và tiền căn thai sản

Có những mối liên hệ rõ ràng giữa yếu tố nội tiết và tiền căn thai sản với nguy cơ mắc UTBT như [113]:

Số lần sinh đủ tháng: Phụ nữ đã từng mang thai sẽ giảm nguy cơ mắc bệnh UTBT.

Dùng thuốc kích thích rụng trứng, đặc biệt khi sử dụng kéo dài.

Thuốc ngừa thai: nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc ngừa thai dạng uống có tác dụng bảo vệ đáng kể đối với UTBT. Nguy cơ mắc UTBT ở những phụ nữ này chỉ bằng một nửa so với những phụ nữ không sử dụng, tác dụng bảo vệ này kéo dài nhiều năm sau khi ngưng dùng thuốc. Tuy nhiên, các dạng ngừa thai khác như vòng tránh thai (có thuốc nội tiết đi kèm vòng), hoặc miếng dán, đặt âm đạo, ... ảnh hưởng của nó chưa được chứng minh.

1.1.4.3. Chế độ dinh dưỡng

Chế độ ăn nhiều mỡ làm tăng khả năng mắc UTBT, những người có chế độ ăn nhiều chất có lactose như sữa mà thiếu men galactose-1-phosphate uridytransferase sẽ tăng nguy cơ mắc UTBT [86].

Béo phì làm tăng nguy cơ mắc UTBT do nó có liên quan nhiều đến nội tiết tố sinh dục có nguồn gốc từ steroid, BMI > 25 kg/m² làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Nếu BMI ≥ 30 kg/m² có thể làm tăng nguy cơ mắc UTBT lên đến 70% [140].

1.1.4.4. Yếu tố môi trường

Trong một số nghiên cứu cho thấy phụ nữ tiếp xúc với bột talc qua bao cao su hoặc giấy vệ sinh có tăng nguy cơ mắc bệnh UTBT. Tỷ lệ UTBT cao ở những người có tiền căn dùng phấn thơm ở vùng sinh dục hơn những người không sử dụng.

Mối liên hệ giữa tia bức xạ ion và UTBT còn nhiều bàn cãi. Chưa có bằng chứng rõ ràng về mối liên hệ giữa vi rút và UTBT, nhưng có nhiều nghiên cứu đã cho thấy ảnh hưởng của vi rút như cúm, rubella, quai bị đối với UTBT [6], [43].

1.1.4.5. Ảnh hưởng của yếu tố di truyền

Một tỷ lệ nhỏ UTBT có tính chất di truyền. UTBT di truyền thường xảy ra sớm hơn 10 năm so với UTBT không có tính di truyền, tuy nhiên tiên lượng có vẻ tốt hơn.

Hội chứng ung thư vú-buồng trứng gia đình thường ảnh hưởng tới liên quan phả hệ bậc 1 và 2. Hội chứng này thường gặp ở phụ nữ trẻ, u buồng trứng thường ở 2 bên. Ở những phụ nữ này, nguy cơ bị mắc UTBT tăng gấp 2 đến 4 lần so với cộng đồng.

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy người bị ung thư vú có tần suất bị UTBT cao gấp 2 lần người khác và ung thư buồng trứng có tần suất bị ung thư vú cao gấp 3, 4 lần.

Hội chứng Lynch II: ung thư tuyến ở nhiều cơ quan, hiện diện đồng thời ung thư ở đại tràng, buồng trứng, nội mạc tử cung, vú và những ung thư khác của đường sinh dục [100].

1.1.5. Chẩn đoán ung thư buồng trứng

1.1.5.1. Triệu chứng lâm sàng

Do đặc điểm giải phẫu buồng trứng nằm sâu trong tiểu khung, nên ở giai đoạn sớm các triệu chứng thường mờ nhạt, mơ hồ và không đặc hiệu dẫn đến

rất dễ bị bỏ qua, khi các triệu chứng rõ ràng thì bệnh đã ở giai đoạn muộn. Bốn triệu chứng thường gặp ở UTBT đó là bụng chướng, đau bụng hoặc đau hạ vị, ăn khó tiêu hoặc cảm giác đầy, các triệu chứng đường tiêu [10], [14].

Có thể thấy rằng tất cả những triệu chứng trên đều không đặc hiệu cho bệnh lý UTBT. Đôi khi có thể gặp triệu chứng đi tiểu thường xuyên, tiểu buốt hoặc ra máu âm đạo bất thường. Những triệu chứng này thường xảy ra muộn ở phụ nữ tiền mãn kinh. Việc chẩn đoán UTBT ở giai đoạn sớm (khối u còn khu trú ở vùng tiểu khung) có thể gặp ở những bệnh nhân có khối u sờ thấy nhưng không có triệu chứng lâm sàng, được phát hiện tình cờ qua khám sức khỏe định kỳ.

1.1.5.2. Cận lâm sàng

Siêu âm

Siêu âm Doppler màu và/hoặc siêu âm 3 chiều: Siêu âm đầu dò âm đạo kết hợp với Doppler màu khảo sát sự tăng sinh của các mạch máu ngoại biên hoặc trung tâm khối u để tiên lượng khả năng ác tính. Siêu âm 3 chiều được nghiên cứu và chưa tỏ ra có ưu thế hơn Doppler màu trong chẩn đoán khối u buồng trứng ác tính.

Siêu âm đầu dò âm đạo: Được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán khối u vùng chậu, giúp tiên lượng khả năng lành/ác [3].

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác

Chụp X- quang lồng ngực thẳng, nghiêng: để phát hiện di căn phổi.

Chụp khung đại tràng: đánh giá xâm lấn đại tràng của các khối UTBT.

Nội soi dạ dày ống mềm: được chỉ định cho bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của UTBT, sinh thiết các tổn thương nếu có ở dạ dày, chẩn đoán mô bệnh học giúp các nhà thực hành lâm sàng phân biệt UTBT nguyên phát và thứ phát.

Chụp X-quang bụng không chuẩn bị: được chỉ định trong các trường hợp UTBT có biến chứng tắc ruột hoặc thủng tạng rỗng.

Chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ: thường được chỉ định cho những trường hợp có nghi ngờ tổn thương mà không xác định được một cách chính xác bằng siêu âm hoặc các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác.

Chẩn đoán mô bệnh học UTBT.

Các dấu ấn sinh học chỉ điểm ung thư buồng trứng

Là những phân tử có trong máu hoặc mô liên quan đến UTBT, rất hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi, điều trị. Tuy nhiên, đến thời điểm hiện nay, vẫn chưa có dấu ấn sinh học nào có cả độ nhạy lẫn độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán, tầm soát, theo dõi điều trị và tiên lượng UTBT.

Các xét nghiệm khác

Xét nghiệm tế bào của dịch ổ bụng: chọc dịch ổ bụng, làm xét nghiệm tế bào cũng giúp chẩn đoán UTBT [3].

1.1.6. Điều trị

1.1.6.1. Điều trị phẫu thuật

Điều trị phẫu thuật ban đầu

Trong điều trị ung thư buồng trứng, phẫu thuật được coi là phương pháp ưu tiên hàng đầu, trừ khi bệnh ở giai đoạn IV (giai đoạn cuối). Phẫu thuật có nhiều vai trò quan trọng: xác định chẩn đoán mô bệnh học, đánh giá chính xác giai đoạn tiến triển của bệnh nhờ phẫu thuật mở bụng, quan sát và lấy mẫu mô bệnh học, sinh thiết chẩn đoán tức thì (bằng phương pháp cắt lạnh); điều trị triệt để các tổn thương khu trú, giảm nguy cơ gieo rắc hoặc di căn xa, giảm thể tích, số lượng tế bào ung thư khi bệnh ở giai đoạn muộn, tạo điều kiện thuận lợi cho việc điều trị tiếp cho hóa trị và xạ trị, giải quyết các biến chứng của bệnh như tắc ruột, thủng tạng, vỡ u, chảy máu.

Đánh giá giai đoạn phẫu thuật UTBT dựa vào quan sát, thăm dò trong mổ, đánh giá tổn thương nguyên phát cũng như có hay không những tổn thương di căn phức tạp.

Điều trị phẫu thuật Second look

Phẫu thuật mở bụng nhằm mục đích đánh giá đáp ứng của tổn thương trong ổ bụng sau một số đợt điều trị hóa chất, mà tổn thương này không được phát hiện bằng các phương pháp đánh giá thường quy khác.

Điều trị phẫu thuật u tái phát, phẫu thuật điều trị triệu chứng [13], [20].

1.1.6.2. Điều trị hóa chất

UTBT là khối u rất nhạy cảm với hóa chất và nhiều loại hóa chất tỏ ra có hiệu quả [20], [58].

1.1.6.3. Điều trị tia xạ

Vai trò của tia xạ trong UTBT rất hạn chế [123].

1.1.6.4. Điều trị nội tiết, điều trị miễn dịch [123].

1.1.7. Tiên lượng bệnh ung thư buồng trứng

1.1.7.1. Tuổi: Bệnh nhân trên 60 tuổi có tiên lượng kém hơn bệnh nhân dưới 60 tuổi [55].

1.1.7.2. Giai đoạn bệnh: Tỷ lệ sống thêm 5 năm có tương quan trực tiếp với giai đoạn bệnh. Giai đoạn I sống thêm 5 năm từ 60-80%. Giai đoạn II sống thêm 5 năm khoảng 40%. Giai đoạn III sống thêm 5 năm từ 15-20% và giai đoạn IV tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ còn dưới 5% [55], [114].

1.1.7.3. Thể tích u tồn dư sau mổ: Thể tích u tồn dư sau phẫu thuật cắt bỏ u liên quan trực tiếp đến thời gian sống thêm. Những bệnh nhân được phẫu thuật gần như triệt để thì sống thêm trung bình 22 tháng so với phẫu thuật không triệt để [55].

1.1.7.4. Hàm lượng CA125, HE4 sau phẫu thuật

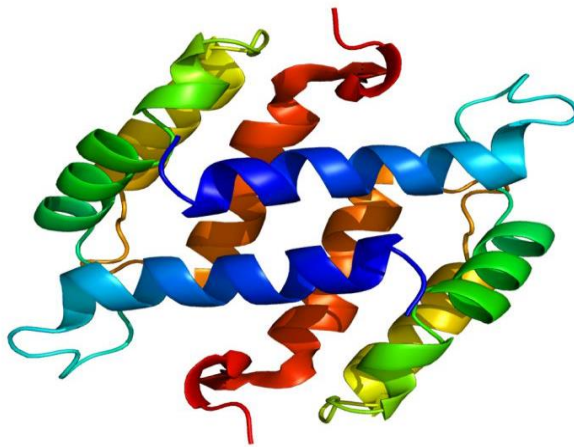
Hàm lượng CA125, HE4 có thể phản ánh thể tích u, mức độ lan tràn của bệnh, có giá trị trong chẩn đoán, đặc biệt trong đánh giá tình trạng đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát, di căn sau điều trị. Ngoài ra, hàm lượng CA125, HE4 còn được xem xét dưới góc độ như là một yếu tố tiên lượng bệnh [15], [85], [89].

1.2. Dấu ấn sinh học CA125 và HE4 trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư buồng trứng

1.2.1. Dấu ấn sinh học CA125

1.2.1.1. Cấu trúc của 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 [128], [129].



Hình 1.1. Cấu trúc phân tử CA125

Nguồn: Yin BW. (2002) [128]

1.2.1.2. Nguồn gốc của CA125

Trong nghiên cứu của tác giả Kabawat năm 1983 cho thấy CA125 có ở màng ối và các nguồn gốc từ biểu mô phôi thai nhi như biểu mô Müllerian, khoang phúc mạc, màng phổi và màng ngoài tim. Ở người trưởng thành, CA125 đã được tìm thấy trong biểu mô của ống dẫn trứng, nội mạc tử cung

và cổ tử cung. CA125 cũng được phát hiện ở màng phổi, phúc mạc và màng ngoài tim. Điều ngạc nhiên là CA125 không được phát hiện trên biểu mô bề mặt của buồng trứng. Tuy nhiên, các báo cáo sau đó chỉ ra rằng CA125 được biểu hiện ở biểu mô buồng trứng bình thường cũng như biểu mô của tuyến tụy, đại tràng, túi mật, dạ dày, phổi và thận [76].

Nguồn gốc của CA125 ở phụ nữ mang thai

Tác giả Jacobs và đồng nghiệp cho rằng trong khi mang thai, nồng độ của CA125 trong nước ối cao hơn 2-3 bậc so với trong huyết tương và các tế bào nước ối giải phóng CA125 [72].

Nguồn gốc của CA125 ở phụ nữ không mang thai

Buồng trứng

Nghiên cứu của Jäger và đồng nghiệp ghi nhận sự gia tăng của CA125 song song với sự gia tăng đường kính nang trứng và bài tiết estradiol ở 6 trong số 13 phụ nữ bình thường được lấy mẫu máu vào một khoảng thời gian cố định trong ngày [74]. Nghiên cứu của Zweers và đồng nghiệp cũng đã đưa ra kết luận rằng trong giai đoạn hoàng thể, nồng độ CA125 tăng lên là do hoàng thể hoặc có nguồn gốc nội mạc tử cung [139].

Nội mạc tử cung

Tác giả P. Bischof đã tiến hành nghiên cứu trong ống nghiệm và nuôi cấy tế bào nội mạc tử cung nguyên phát. Với sự hiện diện của cycloheximide, một chất ức chế tổng hợp protein, việc giải phóng CA125 bị ức chế đáng kể chứng tỏ rằng màng rụng có khả năng tiết ra CA125 [125].

Phúc mạc

CA125 tăng cao khi có dấu hiệu lâm sàng của viêm phúc mạc và các bệnh lý gây kích thích phúc mạc. Tác giả Kabawat SE. và các cộng sự đã chỉ ra CA125 có nguồn gốc từ các tế bào trung biểu mô của phúc mạc. Sự biến

dạng cơ học của phúc mạc do sự hiện diện của u xơ tử cung, viêm phúc mạc và phẫu thuật trên thành bụng là những yếu tố gây bài tiết CA125 [76].

1.2.1.3. Chức năng của CA125

CA125 có thể ức chế phản ứng độc tế bào của tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) thông qua việc thay đổi kiểu hình của tế bào này. Sự ức chế này tương quan với sự giảm biểu hiện của CD16 (FcγRIII) trên bề mặt tế bào NK [104].

Sự gắn kết của CA125 với các tế bào NK cũng được biểu hiện ở phụ nữ mang thai, có vai trò điều hòa trong việc duy trì thai kỳ, ngăn chặn sự đào thải miễn dịch của thai nhi [106].

1.2.1.4. Sinh lý bệnh của CA125

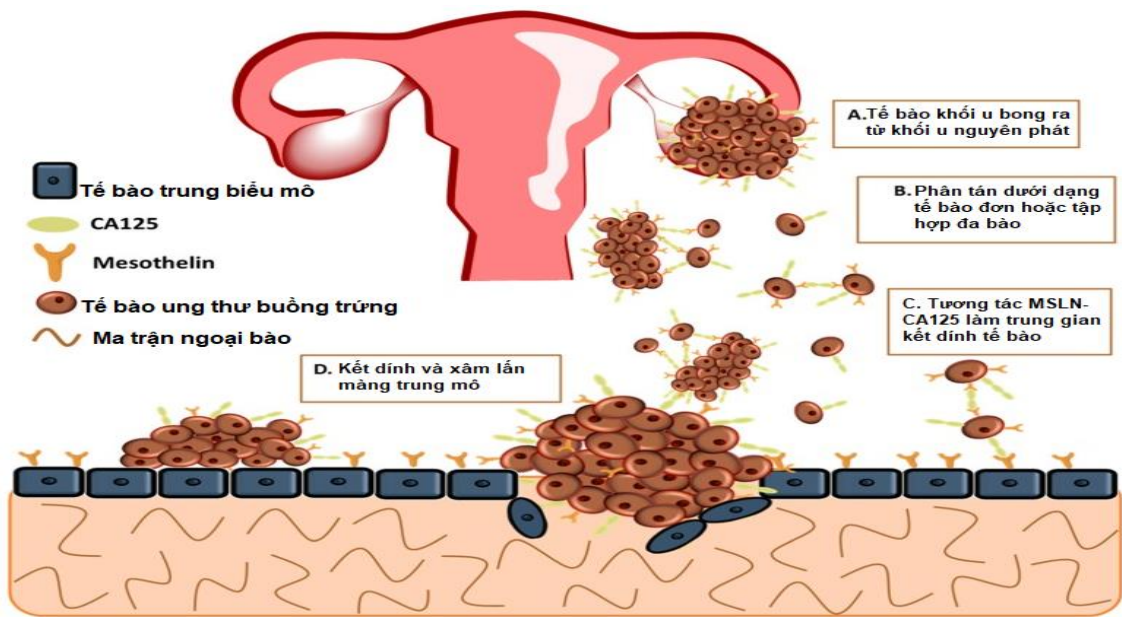
CA125 đã được chứng minh có vai trò thúc đẩy quá trình tạo khối u và tăng sinh khối u bằng nhiều cơ chế khác nhau.

Bảo vệ khối u khỏi hệ thống miễn dịch

CA125 giúp phát triển khối u bằng cách ngăn chặn phản ứng của các tế bào tiêu diệt tự nhiên, từ đó giúp các tế bào ung thư thoát khỏi phản ứng miễn dịch [108].

Xâm lấn di căn

CA125 tham gia vào các phản ứng tương tác giữa các tế bào, thúc đẩy sự di căn của các tế bào khối u. CA125 liên kết có chọn lọc với mesothelin, một glycoprotein thường được biểu hiện bởi các tế bào trung biểu mô của phúc mạc. Tương tác giữa CA125 và mesothelin được cho là bước đầu tiên trong sự xâm lấn tế bào khối u của phúc mạc, làm tăng việc thu thập các tế bào khối u đến vị trí di căn, do đó làm tăng khả năng xâm lấn di căn [67].



Hình 1.2. Mô hình di căn phức tạp của khối u buồng trứng

Nguồn: Tyvette S. Hilliard (2018) [119]

Động lực học

Bằng chứng cho thấy rằng sự biểu hiện của đuôi tế bào chất MUC16 giúp các tế bào khối u phát triển, thúc đẩy sự vận động của tế bào và có thể tạo điều kiện cho sự xâm lấn. Điều này dường như là do miền C-terminal của MUC16 có khả năng giảm biểu hiện của E-cadherin và tăng biểu hiện của N-cadherin và vimentin làm tăng khả năng xâm lấn [117].

Kháng hóa trị

CA125 cũng có thể làm giảm độ nhạy cảm của tế bào ung thư với liệu pháp thuốc. Sự biểu hiện quá mức của CA125 đã được chứng minh là bảo vệ các tế bào khỏi tác động của thuốc gây độc gen, chẳng hạn như cisplatin [37].

1.2.1.5. Chỉ định xét nghiệm CA125

Chỉ định tuyệt đối

CA125 được chỉ định khi nghi ngờ bị ung thư buồng trứng.

Trường hợp đã được chẩn đoán ung thư buồng trứng trước khi bắt đầu điều trị nhằm đánh giá đáp ứng điều trị.

Sau phẫu thuật hoặc hóa trị liệu để phát hiện ung thư buồng trứng tái phát .

CA125 cũng có thể được chỉ định để chẩn đoán ung thư buồng trứng cùng với một số các dấu ấn ung thư khác như HE4, CEA, CA19-9, AFP hoặc β -hCG.

Có thể được sử dụng để sàng lọc ung thư buồng trứng ở những phụ nữ có nguy cơ cao về tiền sử gia đình.

Chỉ định tương đối

Ở bệnh nhân bị nghi ngờ ung thư tử cung, CA125 được xem như dấu ấn ung thư loại 2, sau CEA, CA19-9, CYFRA21-1 và SCC.

Ở bệnh nhân bị nghi ngờ ung thư phổi, CA125 cũng được xem như dấu ấn ung thư loại 2, sau các dấu ấn ung thư ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, CEA và SCC [19].

1.2.1.6. Chỉ số bình thường của CA125

Mức độ CA125 huyết tương có thể được định lượng bằng phương pháp điện hóa phát quang: ở 99% số người khỏe mạnh bình thường, mức độ CA125 huyết tương ≤ 35 U/mL [30].

1.2.1.7. Các yếu tố liên quan với nồng độ CA125

Loại mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng: nghiên cứu của tác giả Rasool R. về CA125 cho biết: định lượng CA125 trước phẫu thuật cho thấy loại ung thư tế bào sáng có nồng độ CA125 thấp nhất, có sự khác biệt có ý nghĩa với tất cả các loại còn lại và loại kém biệt hóa có nồng độ CA125 cao nhất. Kết quả phân tích hồi quy đa biến cũng cho thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa loại mô bệnh học của u với sự biểu hiện nồng độ CA125 huyết thanh. Tế bào u càng kém biệt hóa, sự bộc lộ nồng độ CA125 càng cao [47].

Kích thước khối u: mức độ 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% [118].

Vị trí khối u: Bệnh nhân UTBMBT có khối u 1 bên có nồng độ CA125 trung bình là $335,3 \pm 29,85$ U/ml, thấp hơn so với những bệnh nhân có khối u cả 2 bên ($520,7 \pm 72,18$). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [2].

Thời gian mắc bệnh: kết quả nghiên cứu của tác giả Vũ Bá Quyết ghi nhận thời gian mắc bệnh càng dài thì nồng độ CA125 trong máu càng cao. Số bệnh nhân ung thư buồng trứng có thời gian mắc bệnh 01 tháng, nồng độ CA125 thấp hơn so với thời gian mắc bệnh 2 tháng có ý nghĩa thống kê [15].

Giai đoạn bệnh: giai đoạn bệnh càng cao thì nồng độ CA125 trong máu càng lớn. Bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn I có nồng độ CA125 trung bình thấp nhất [15].

Tuổi: nghiên cứu của Vũ Bá Quyết cũng ghi nhận có sự liên quan giữa tuổi và nồng độ CA125 trong máu. Nhóm bệnh nhân từ 19 đến 29 tuổi có nồng độ CA125 trong máu trung bình thấp nhất, nhóm bệnh nhân từ 49 đến 50 tuổi và trên 50 tuổi có nồng độ CA125 cao gần gấp đôi so với nhóm từ 19 đến 29 tuổi và nhóm từ 30 đến 39 tuổi [15].

1.2.1.8. Giá trị của CA125 trong ung thư buồng trứng

CA125 trong phát hiện và sàng lọc ung thư buồng trứng

Việc xem xét sử dụng CA125 trong sàng lọc phát hiện sớm UTBT đã được một số công trình nghiên cứu đề cập. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu đều thống nhất cho rằng để sàng lọc UTBT cần thiết phải sử dụng từ 2 đến 3 chất dấu ấn sinh học mà không sử dụng một chỉ điểm đơn độc, vì tại một thời điểm nào đó, chúng có thể cho kết quả dương tính giả. Khoảng gần 20% phụ nữ có UTBT không có tăng CA125, phần lớn trường hợp có tăng CA125 đơn thuần lại không mắc bệnh ung thư [15]

Do vậy, người ta không dùng CA125 như một xét nghiệm thường quy để sàng lọc UTBT. Mặc dù vậy, trong các trường hợp phụ nữ có nguy cơ cao với UTBT (tiền sử gia đình có người mắc UTBT, có khối u ở vùng chậu...), CA125 cũng được khuyến dùng để sàng lọc và phát hiện bệnh.

CA125 trong chẩn đoán giai đoạn ung thư buồng trứng

Mặc dù ngưỡng ≤ 35 IU/ml của CA125 huyết thanh được xem là nằm trong giới hạn bình thường, song một số nghiên cứu cho rằng điểm cắt từ 60-200 IU/ml mới được coi là điều kiện để phân biệt u lành và UTBT. Nghiên cứu của tác giả Porcel JM cho thấy rằng có 50% các trường hợp UTBT ở giai đoạn I, II (theo FIGO) có ngưỡng CA125 cao hơn bình thường, còn ở giai đoạn III và IV có tới $> 80\%$ trường hợp bệnh nhân có ngưỡng CA125 cao [97]. Như vậy, ở các giai đoạn sớm của UTBT, CA125 không thể hiện giá trị chẩn đoán cao.

CA125 trong theo dõi tiến triển và đáp ứng điều trị

CA125 cũng đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá tình trạng bệnh sau phẫu thuật cắt bỏ UTBT. Nếu nồng độ CA125 ở ngưỡng 15-35 U/ml có thể coi là bệnh không phát triển sau điều trị. Theo dõi nồng độ huyết thanh CA125 cũng hữu ích trong việc xác định ung thư buồng trứng đáp ứng với điều trị như thế nào (với thời gian sống sót không mắc bệnh tương quan với tốc độ giảm CA125) và để dự đoán tiên lượng của bệnh nhân sau khi điều trị. Việc tiên lượng bệnh liên quan đến cả giá trị CA125 ban đầu và sau điều trị. Mức độ CA125 trước phẫu thuật > 65 U/mL hay cao dai dẳng sau hóa trị cho thấy một tiên lượng xấu. Nếu mức độ CA125 ≤ 10 U/mL sau 3 đợt điều trị, thời gian sống sót trung bình là 5 năm, nhưng nếu mức độ CA125 ≥ 100 U/mL thì thời gian sống sót trung bình chỉ còn là 7 tháng [89].

CA125 trong tiên lượng tái phát ung thư buồng trứng

Ung thư buồng trứng tái phát có liên quan đến việc giảm tỷ lệ sống sót đáng kể. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm và 12 năm đối với ung thư buồng trứng tái phát lần lượt là dưới 30% và 5%. Tầm soát tái phát ung thư buồng trứng bao gồm khám sức khỏe định kỳ, chẩn đoán hình ảnh và theo dõi nồng độ CA125 huyết thanh [42].

Sự gia tăng nồng độ CA125 là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về sự tái phát của ung thư buồng trứng. Nồng độ CA125 tăng có thể tiên lượng sớm hơn các bằng chứng lâm sàng về tái phát bệnh trong khoảng thời gian 3- 6 tháng trong 70% trường hợp. Mức CA125 huyết thanh tăng gấp đôi nồng độ ngưỡng bình thường (35 U/ml) trong quá trình theo dõi sau hóa trị liệu đầu tiên là một yếu tố dự đoán chính xác sự tái phát của khối u [105].

Nghiên cứu của Szymon Piatek và cộng sự năm 2020 ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê được tìm thấy giữa nguy cơ tái phát UTBT và sự thay đổi nồng độ CA-125 trong 3 và 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Ở thời điểm 3 tháng sau khi kết thúc điều trị, những bệnh nhân có sự tăng nồng độ CA125 sẽ có nguy cơ tái phát cao hơn ở những bệnh nhân có mức CA125 không tăng. Tăng nồng độ CA125 6 tháng sau khi kết thúc điều trị cũng liên quan đến nguy cơ tái phát, nhưng nguy cơ thấp hơn. Tác giả cũng đưa ra kết luận rằng nồng độ CA125 huyết thanh tăng > 5 U/ml giới hạn bình thường tại thời điểm 3 và 6 tháng sau khi kết thúc điều trị ở những bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn là yếu tố tiên lượng xấu độc lập và làm tăng đáng kể nguy cơ tái phát UTBT và nguy cơ tử vong. Nguy cơ tái phát OC liên quan đến sự thay đổi nồng độ CA125 huyết thanh theo thời gian. Thời gian càng dài kể từ khi kết thúc điều trị, nguy cơ tái phát liên quan đến sự thay đổi nồng độ của CA125 so với ngưỡng nồng độ bình thường càng thấp [115].

CA125 là yếu tố dự báo nguy cơ ung thư buồng trứng

Các nghiên cứu đã đưa ra bằng chứng rằng CA125 là một dấu ấn có giá trị trong dự báo khả năng mắc UTBT. Mức CA125 trung bình là 18,0 U/ml ở phụ nữ mắc UTBT trước chẩn đoán > 5 năm, nhưng chỉ 10,9 U/ml ở phụ nữ khỏe mạnh. Trong vòng 18 tháng trước chẩn đoán, trung bình CA125 là 27,2 U/ml. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng CA125 > 30 U/ml tương ứng với 50% và 24% bệnh nhân lên đến 18 và 60 tháng trước khi chẩn đoán, những dữ liệu này cho thấy CA125 có thể đóng vai trò là một dấu hiệu dự đoán cho nguy cơ mắc UTBT [36].

1.2.1.9. Giá trị CA125 trong một số bệnh ung thư khác

Ngoài ung thư vú, mức độ CA125 huyết tương cũng có thể tăng trong một số các ung thư (bệnh ác tính) khác như ung thư do lạc nội mạc tử cung, ung thư phổi, vú, đại trực tràng, ... [31].

1.2.1.10. Giá trị CA125 trong trạng thái sinh lý và một số bệnh lành tính

Trong một số trạng thái sinh lý, mức độ CA125 huyết tương có thể tăng như tăng nhẹ ở phụ nữ trong chu kỳ kinh nguyệt, khi có thai. Ở phụ nữ có thai, nồng độ CA125 tăng cao nhất ở quý đầu của thai kỳ (16-268 U/mL).

Điều cần chú ý là mức độ CA125 huyết tương cũng có thể tăng nhẹ trong một số các bệnh lành tính khác như viêm phần phụ, viêm gan, viêm tụy...nhưng nói chung, mức độ tăng của CA125 trong các bệnh này thường thấp hơn và có độ nhạy lâm sàng thấp hơn. Sự tăng mức độ CA125 huyết tương trong các bệnh lành tính thường trở về bình thường khi tình trạng bệnh được cải thiện [109].

1.2.2. Dấu ấn sinh học HE4

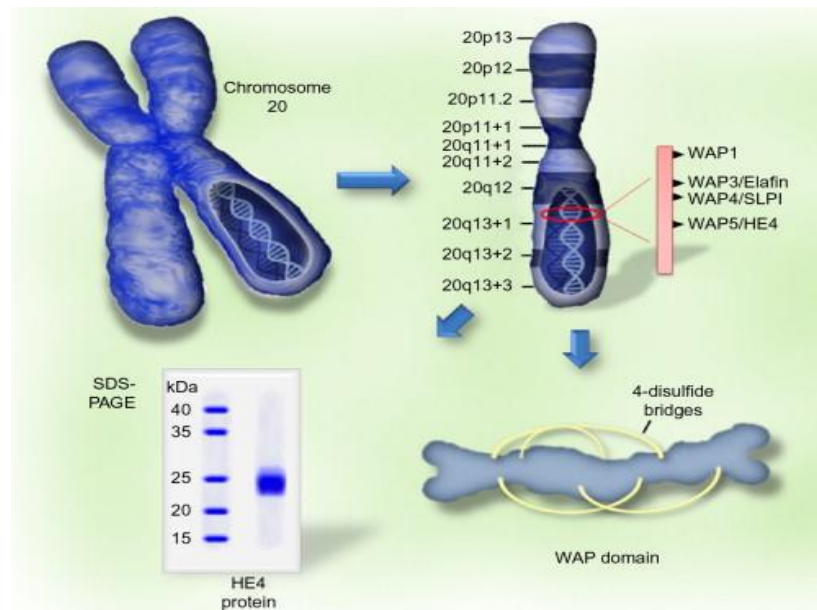
Năm 1991, HE4 được tìm trong mào tinh hoàn. Năm 1999, HE4 được chứng minh là có trong mô của UTBT. Năm 2003, HE4 được chứng minh có

trong huyết tương của bệnh nhân UTBT. Năm 2007, Abbott cùng FDA thử nghiệm HE4 như là dấu ấn sinh học trong UTBT, nhằm tìm ra độ đặc hiệu của nó. Năm 2008, ROMA là thuật toán hồi quy kết hợp giữa nồng độ CA125 và nồng độ HE4 đã được dùng để tính nguy cơ ác tính của khối u vùng tiểu khung, u buồng trứng. Năm 2009, Abbott sản xuất kit xét nghiệm HE4 tự động đầu tiên. Dấu ấn sinh học HE4 đã được chấp thuận ở Châu Âu, các nước Châu Á Thái Bình Dương và Châu Mỹ La Tinh. HE4 đã được dùng ở Mỹ và được FDA phê chuẩn [120].

1.2.2.1. Cấu trúc 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 [18].

HE4 lần đầu được xác định trong biểu mô của màng tinh ngoại biên. Dấu ấn sinh học này hiện diện rất thấp trong biểu mô đường hô hấp và sinh sản, bao gồm buồng trứng, nhưng tăng cao trong mô UTBT. Ngoài ra, HE4 cũng hiện diện nồng độ cao trong huyết thanh của các bệnh nhân UTBT. HE4 là một dấu ấn sinh học mới được mong đợi sẽ giúp đánh giá nguy cơ UTBT [104].



Hình 1.3. Cấu trúc gen tổng hợp HE4

Nguồn: Ronny Drapkin. (2005) [104]

1.2.2.2. Chức năng

Hai trong số các thành viên được nghiên cứu trong họ gen Wap là SLPI và elafin. Cả hai đều được chứng minh là có hoạt tính antiprotease. Các protein được mã hóa bởi các gen này được cho là cũng có liên quan đến sự bảo vệ vật chủ do khả năng liên kết với lipopolysacarit. SLPI và elafin có tác dụng chống viêm. Trên cơ sở sự tương đồng về cấu trúc và tuần tự của HE4 với các protein WAP khác như SLPI và elafin đã dẫn đến giả thuyết rằng HE4 có thể hoạt động như một antiprotease, có vai trò trong khả năng miễn dịch tự nhiên với cả hoạt động kháng khuẩn và chống viêm [71].

1.2.2.3. Nguồn gốc

Ở đường sinh dục nữ, HE4 được tìm thấy trong ống dẫn trứng, nội mạc tử cung và tuyến cổ tử cung, có nồng độ thấp ở tuyến Bartholin, và không tìm thấy ở nội mạc tử cung, âm hộ và buồng trứng. Nồng độ HE4 cao trong các tế bào biểu mô của ống dẫn tinh và ống sinh tinh, trong khi không tìm thấy trong lớp vỏ xung quanh của tinh hoàn. Nồng độ thấp HE4 được tìm thấy trong biểu

mô tuyến tiền liệt. Trong đường hô hấp, HE4 có nhiều trong biểu mô của khoang miệng, các ống bài tiết của tuyến nước bọt, vòm họng và đặc biệt là khí quản [63].

Biểu hiện HE4 khu trú với nồng độ thấp được phát hiện ở ống lượn xa của thận và không có ở niệu quản, bàng quang và niệu đạo. Ở biểu mô vú, HE4 được tìm thấy với sự nhuộm màu cao hơn trong các ống dẫn so với các tiểu thùy. Lượng HE4 thấp có trong các tế bào rải rác ở tuyến yên trước, tuyến giáp, tuyến lệ và tuyến mồ hôi, trong khi không thấy ở vỏ thượng thận và tủy. HE4 không có ở ống tiêu hóa, cũng như trong mô tạo máu (tủy xương, hạch bạch huyết, lách, tuyến ức và amidan), mô cơ xương (mô sụn và mô mạch máu (động mạch chủ) chất béo, cơ xương và màng hoạt dịch), mô thần kinh, tim và bạch huyết [63], [124].

1.2.2.4. Sinh lý bệnh HE4

Các nghiên cứu gần đây cho thấy HE4 có liên quan đến sự tăng sinh, xâm lấn, di căn của tế bào ung thư, kháng hóa trị và steroid sinh dục.

Tăng sinh tế bào và tăng trưởng khối u

Trong vòng 5 năm qua, một số ít các nghiên cứu trong ống nghiệm đã bắt đầu nghiên cứu vai trò của HE4 trong sự tăng sinh tế bào khối u trong ung thư buồng trứng. Nghiên cứu của Wang et al. xem xét vai trò của HE4 trong sự tăng sinh tế bào và thấy rằng các tế bào được điều trị bằng HE4 tái tổ hợp đã hình thành một số lượng khuẩn lạc lớn hơn về mặt thống kê so với các tế bào nhóm chứng [124]. Hơn nữa, các tế bào được kích thích với HE4 tái tổ hợp thể hiện khả năng sống của tế bào lớn hơn so với các điều kiện tương ứng. Trong một nghiên cứu khác của Zhu et al. tốc độ tăng sinh ở hai dòng tế bào biểu hiện quá mức HE4 cao hơn đáng kể so với các tế bào nhóm chứng [134]. Tương tự như vậy, Lee và cộng sự xác định rằng khi HE4 bị hủy bỏ thông qua shRNA, sự tăng sinh tế bào giảm theo [82]. Một

số nghiên cứu cho thấy HE4 thúc đẩy sự tăng sinh thông qua sự tác động vào chu kỳ tế bào. Ức chế HE4 gây ra sự ngưng trệ chu kỳ tế bào G0/G1 và ngăn chặn quá trình chuyển từ pha G1 sang pha S của chu kỳ tế bào. Ngược lại, khi các tế bào được kích thích bằng HE4 tái tổ hợp, số lượng tế bào trong pha G2/M được tăng lên, trong khi số lượng tế bào trong pha G0/G1 bị giảm [124]. Những kết quả này chỉ ra rằng HE4 là trung gian cho chu kỳ tế bào bằng cách thúc đẩy quá trình chuyển đổi G0/G1. Ngoài ra trong các nghiên cứu về độc tính khối u, sử dụng HE4 nồng độ thấp cho thấy sự ức chế rõ rệt trong sự phát triển của khối u buồng trứng ở chuột, trong khi biểu hiện quá mức HE4 dẫn đến sự phát triển khối u mạnh hơn và khối lượng khối u cao hơn so với nhóm chứng [90]. Kết hợp lại với nhau, kết quả từ nhiều nghiên cứu trong ống nghiệm cung cấp bằng chứng thuyết phục rằng HE4 đóng vai trò trong sự tăng sinh tế bào và thúc đẩy quá trình tạo khối u.

Xâm lấn và di căn

Một số nghiên cứu đã miêu tả HE4 liên quan với các đặc tính di căn, bao gồm xâm lấn, di căn và bám dính của các tế bào ung thư buồng trứng. Ribeiro và cộng sự cũng phát hiện ra rằng các tế bào buồng trứng OVCAR8 được xử lý bằng HE4 tái tổ hợp thể hiện khả năng xâm lấn lớn hơn 2,07 lần và độ bám dính lớn hơn 1,29 lần ở chất nền fibronectin so với các nhóm đối chứng. Điều thú vị là, không có sự thay đổi về độ bám dính với chất nền collagen I, IV, laminin I và fibrinogen, cho thấy HE4 có ảnh hưởng cụ thể đến độ bám dính của sợi quang. Tính hóa hướng động đối với chất nền fibronectin cũng được tăng lên trong các tế bào ung thư buồng trứng được xử lý bằng HE4 tái tổ hợp gấp 1,72 lần [102]. Zhu và cộng sự đã sử dụng các thí nghiệm chữa lành vết thương và xâm lấn transwell để chỉ ra rằng các tế bào ES-2 và CaOV3 biểu hiện quá mức HE4 có khả năng di chuyển và xâm lấn tế bào cao [134]. Sử dụng cùng một dòng tế bào ung thư buồng trứng, Zhuang và cộng

sự báo cáo tầm quan trọng của tương tác HE4 với annexin II (ANXA2) để thúc đẩy xâm lấn và di căn [134]. Cuối cùng, Zou et al. thấy rằng sự ức chế của HE4 trong các tế bào SKOV3.ip1 đã ngăn chặn sự di căn và xâm lấn [137]. Kết hợp lại với nhau, những nghiên cứu này cho thấy HE4 đóng vai trò nổi bật trong việc thúc đẩy di căn ung thư buồng trứng.

Con đường liên kết, các yếu tố xâm lấn, di căn và sự gắn kết

HE4 dường như tương tác với nhiều con đường phân tử thúc đẩy sự di căn trong ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, vẫn chưa hoàn toàn biết làm thế nào HE4 ảnh hưởng đến con đường truyền tín hiệu và biểu hiện gen để thúc đẩy sự xâm lấn, di chuyển và sự bám dính của các tế bào ung thư buồng trứng. Các con đường phân tử qua trung gian HE4 có liên quan đến quá trình di căn trong EOC bao gồm:

Matrixopopoteinase (MMP)

HE4 liên kết với MMPs MMP-9 và MMP-2, và Cathepsin B. MMP là một họ của endopeptidase phụ thuộc kẽm rất quan trọng cho việc tái cấu trúc ngoại bào. Chúng biểu hiện trong hầu hết các loại ung thư và có tác dụng kích thích sự hình thành mạch, phát triển khối u và di căn. Cathepsin B là một protease lysosomal cysteine có liên quan đến sự tiến triển ung thư, đặc biệt trong các con đường truyền tín hiệu liên quan đến sự hình thành mạch. Ngoài ra, nó có thể thúc đẩy hoạt động MMP bằng cách làm giảm các chất ức chế MMP. Điều thú vị là, ức chế HE4 trong các tế bào ung thư buồng trứng dẫn đến giảm nồng độ protein của MMP-9, MMP-2 và Cathepsin B, cho thấy các yếu tố này có thể liên quan đến tác dụng thúc đẩy khối u qua trung gian HE4 [39].

Alpha Interleukin-1 (IL1A)

Alpha Interleukin-1 là một cytokine tiền viêm có liên quan đến sự hình thành mạch và di căn. IL1A có thể kích thích trực tiếp quá trình tổng hợp

VEGF và nguyên bào sợi proteinase I. IL1A gây ra sự đề kháng với các chất ức chế EGFR ở ung thư ruột kết, đầu và cổ. IL1A cũng được ghi nhận với kết quả khác nhau trong ba nghiên cứu microarray riêng biệt liên quan đến HE4. Trong hai nghiên cứu, mức IL1A liên quan tích cực với mức HE4, trong khi ở một nghiên cứu khác, mức độ của chúng có liên quan nghịch đảo. Mặc dù kết quả nghiên cứu về sự liên kết giữa HE4 và IL1A còn chưa rõ ràng, nhưng kết nối nhất quán giữa IL1A với HE4 rất cần thiết để nghiên cứu thêm [45], [111], [133].

Protein liên kết tế bào

Integrins là một họ protein xuyên màng rất quan trọng đối với sự bám dính và đóng vai trò quan trọng trong việc chữa lành vết thương cũng như cơ chế bệnh sinh của ung thư [46]. Sự biểu hiện gen Integrin $\beta 5$ (ITG $\beta 5$) được quy định khác nhau bởi HE4 trong các tế bào ES-2 và CaOV3, được xác nhận bằng sự tương quan tích cực của nhuộm ITGB5 và HE4 trong các mẫu mô buồng trứng nhúng parafin [134]. Phát hiện này cho thấy tín hiệu integrin là một cơ chế mà HE4 có thể thúc đẩy tăng độ bám dính của các tế bào ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm để làm rõ các cơ chế liên quan.

Ngoài ITG $\beta 5$, ba protein khác là syndecan 1 (SDC1), collagen type 1 alpha 1 (COL1A1) và dystroglycan 1 (DAG1) đã được ghi nhận là có biểu hiện trong các tế bào biểu hiện quá mức HE4 [134]. Syndecan 1 là một phân tử bám dính bề mặt tế bào thiết yếu, chịu trách nhiệm duy trì hình thái tế bào và các tương tác trong môi trường vi mô xung quanh. Mất syndecan 1 trong các tế bào ung thư làm giảm độ bám dính ECM (extracellular matrix) và tăng cường xâm lấn và di động của tế bào [21]. Một protein khác bị ảnh hưởng bởi mức độ biểu hiện HE4 là collagen type 1 alpha 1, một thành phần quan trọng của ECM vì nó hỗ trợ các mô sụn, xương và gân trong cơ thể và cũng có chức năng duy trì độ cứng và độ đàn hồi của các mô. Collagen type 1 alpha 1 đóng

một vai trò quan trọng trong bệnh ung thư, vì các tế bào khối u biểu hiện collagen type 1 alpha 1 có thể phân tách khỏi các thành phần cấu trúc xung quanh của chúng, rất cần thiết cho sự phát triển của khối u [38]. Protein cuối cùng được tìm thấy bị ảnh hưởng bởi HE4 là dystroglycan 1, một phân tử kết dính tế bào đóng vai trò duy trì tính toàn vẹn của cơ và duy trì sự kết dính của tế bào cơ bản trong nhiều mô, biểu mô. Mất dystroglycan 1 có liên quan đến tiến triển ung thư [44]. Kết hợp lại với nhau, những kết quả này cho thấy HE4 được liên kết chặt chẽ với các protein liên quan đến ECM, đặc biệt là các protein liên quan đến con đường truyền tín hiệu ITG β 5.

Kháng nguyên Lewis y

Kháng nguyên Lewis y là một kháng nguyên glycosyl được biểu hiện quá mức trong ung thư buồng trứng, có liên quan đến tính kháng hóa và có tiên lượng xấu. Họ xác định rằng kháng nguyên Lewis y có trong HE4 từ các mô buồng trứng lành tính và ác tính. HE4 từ các mẫu ung thư buồng trứng chứa hàm lượng kháng nguyên Lewis y cao hơn HE4 từ các mô lành tính và biểu hiện của chúng cũng nằm trong mô ung thư buồng trứng. Hơn nữa, khi kháng nguyên Lewis y được biểu hiện, nó đã thúc đẩy sự xâm lấn và di căn qua trung gian HE4 trong các dòng tế bào ung thư buồng trứng. Ngược lại, khi kháng nguyên Lewis y bị chặn, các đặc tính xâm lấn và di căn của HE4 đã giảm đáng kể. Đáng chú ý là sự biểu hiện quá mức của kháng nguyên Lewis y đã làm tăng quá trình phosphoryl tyrosine của EGFR và HER / neu, thúc đẩy sự tăng sinh tế bào thông qua các con đường PI3K / Akt và Raf / MEK / MAPK. Do đó, có vẻ như kháng nguyên Lewis y và HE4 ảnh hưởng đến các con đường truyền tín hiệu tương tự thúc đẩy sự phát triển và khối u ác tính [135]. Kết hợp lại với nhau, những kết quả này cho thấy kháng nguyên Lewis y có thể là mục tiêu điều trị tiềm năng để giảm chức năng HE4 trong điều trị UTBT.

SERPIND1 mã hóa cho protein HCII, đây là một chất ức chế glycoprotein huyết thanh và protease. Một nghiên cứu về ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) cho thấy HCII thúc đẩy sự vận động của tế bào, sự xâm lấn và động lực học của giả túc dạng sợi thông qua con đường PI3K / AKT. Biểu hiện HCII cao trong mô NSCLC tương quan với tỷ lệ tái phát gia tăng và thời gian sống sót ngắn hơn [84]. Phân tích của Kaplan Kiến Meier cho thấy những bệnh nhân có nồng độ HE4 và SERPIND1 cao có tiên lượng xấu hơn [133]. Mặc dù những dữ liệu này cho thấy mối liên hệ giữa HE4 và SERPIND1 có thể liên quan đến vai trò của chúng trong việc thúc đẩy sự di căn của ung thư buồng trứng, nhưng cần nghiên cứu thêm về mối liên quan giữa hai loại protein này.

Kháng hóa trị

Một số nghiên cứu cho thấy HE4 có liên quan đến hóa học lâm sàng. Việc bổ sung nồng độ huyết thanh HE4 trong ROMA sẽ dự đoán khả năng kháng hóa trị ở bệnh nhân tốt hơn so với CA125 [90]. Angioli và cộng sự nhận thấy rằng HE4 có thể dự đoán đáp ứng hóa trị ở bệnh nhân UTBT đang điều trị bằng phương pháp đầu tiên [25]. Ngoài ra, nồng độ HE4 huyết thanh cao hơn được báo cáo ở những phụ nữ kháng hóa trị. Cuối cùng, mức HE4 cao hơn tương quan nghịch với kết quả lâm sàng, tiến triển và sống sót chung [131]. Mặc dù cơ chế đóng góp của HE4 cho phản ứng hóa học chưa được thiết lập đầy đủ, một vài nghiên cứu đã bắt đầu phân định vai trò của HE4 trong quá trình này.

Steroid sinh tổng hợp

Bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa steroid sinh dục và sinh bệnh học UTBT, được giải thích bằng các quá trình diễn ra trong chu kỳ kinh nguyệt. Biểu mô bề mặt buồng trứng đóng một vai trò quan trọng trong việc rụng trứng và sửa chữa vết thương sau điều trị. Trong chu kỳ kinh nguyệt,

OSE tăng sinh. Sau khi rụng trứng, tỷ lệ tăng sinh giảm. Người ta đưa ra giả thuyết rằng khi biểu mô bề mặt liên tục tiếp xúc với hormone kích thích hoàng thể và hormone kích thích nang trứng trong chu kỳ kinh nguyệt, điều này có thể thúc đẩy sự tăng sinh tế bào và tăng khả năng phát triển khối u theo thời gian. Hơn nữa, dữ liệu dịch tễ học cho thấy sự tiến triển của ung thư buồng trứng, sinh bệnh học và nguyên nhân phụ thuộc rất nhiều vào hoạt động của estrogen [92]. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh tác dụng thúc đẩy của estrogen đối với khối u buồng trứng ở chuột và dòng tế bào UTBT ở người. Tuy nhiên, việc kích hoạt các con đường gây ung thư khác nhau trong UTBT có thể dẫn đến sự điều hòa giảm dần mức độ ER α và giảm tổng thể tín hiệu liên quan đến ER α trong ung thư buồng trứng, khiến chúng kháng lại các liệu pháp chống estrogen [101]. Một số bằng chứng tồn tại rằng HE4 có thể tham gia vào quá trình này bằng cách điều chỉnh tín hiệu steroid trong UTBT.

1.2.2.5. Chỉ định xét nghiệm HE4

Chẩn đoán sớm ung thư buồng trứng, đặc biệt là các trường hợp nghi ngờ ung thư buồng trứng thể nội mạc, thể thanh dịch và thể tế bào sáng.

Theo dõi diễn biến của bệnh và hiệu quả điều trị ung thư buồng trứng.

Phát hiện ung thư buồng trứng tái phát sau điều trị phẫu thuật.

Xét nghiệm HE4 có thể được chỉ định một mình hoặc kết hợp với CA125. Việc kết hợp xét nghiệm HE4 và CA 125, cùng với thuật toán đánh giá nguy cơ ung thư buồng trứng (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm: ROMA) làm tăng độ nhạy của chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Việc chỉ định thêm một số dấu ấn ung thư khác như CA 72-4 và CEA hầu như không làm tăng độ nhạy của chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Một điều cần chú ý là trong quá trình theo dõi ung thư buồng trứng thể tế bào mầm hoặc thể niêm dịch không nên chỉ định HE4 vì nồng độ của nó trong huyết tương không thay đổi ở các thể ung thư này [23].

1.2.2.6. Giá trị bình thường của HE4

Giá trị bình thường của nồng độ HE4 huyết tương ở phụ nữ khỏe mạnh là ≤ 70 pmol/L, có thể tăng theo tuổi, giá trị cắt hay được sử dụng là ≤ 140 pmol/L [91].

1.2.2.7. Giá trị của HE4 trong ung thư buồng trứng

HE4 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng

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. Sự phát triển 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 để phát hiện UTBT. HE4 luôn hiện diện ở những bệnh nhân UTBT và đã chứng minh độ nhạy và độ đặc hiệu tăng hơn so với CA125 một mình. HE4 và CA125 cao nghĩ đến UTBT, trong khi CA125 tăng mà HE4 không tăng sẽ cho thấy một tình trạng lành tính. HE4 tăng và CA125 bình thường sẽ nghĩ đến sự hiện diện ung thư của một trong hai buồng trứng hoặc loại có thể ung thư khác (ví dụ như nội mạc tử cung). HE4 hứa hẹn là một chỉ dấu để phát hiện sớm bằng cách phân biệt các phụ nữ bị UTBT với u buồng trứng lành tính. Các nghiên cứu cho thấy lợi ích của CA125 và HE4 và sử dụng kết hợp cả hai như là một xét nghiệm chẩn đoán phân biệt giữa các khối u buồng trứng lành tính và ác tính [12], [29], [104].

HE4 trong tiên lượng tái phát ung thư buồng trứng

Mặc dù đã có những tiến bộ quan trọng trong điều trị, UTBT vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cao trên toàn cầu trong số các bệnh lý ác tính phụ khoa. Tái phát trong UTBT là không thể tránh khỏi và là nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ sống sót kém, nên cần có dấu ấn sinh học hiệu quả mới với độ chính xác cải thiện hơn so với CA125 để theo dõi. 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. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ của HE4 tăng cao trong huyết thanh tương quan với sự tái phát ung thư buồng trứng và ung thư nội mạc tử cung. Mức HE4 cao có thể là một yếu tố độc lập để dự đoán tiên lượng xấu của những bệnh ung thư này [29], [73], [85], [96].

Nghiên cứu của tác giả Roberto Montera được thực hiện trên 14 bệnh nhân được chẩn đoán xác định về mặt mô học là ung thư buồng trứng tái phát ghi nhận sự kết hợp dấu ấn kép của CA125 và HE4 ở ngưỡng 70 pmol/L mang lại độ nhạy cao nhất để phát hiện ung thư buồng trứng tái phát. Tác giả cũng đưa ra kết luận ngay cả khi điểm giới hạn tiêu chuẩn chưa được xác định, kết quả nghiên cứu cũng gợi ý rằng HE4 có thể là một dấu ấn gợi ý chẩn đoán ung thư buồng trứng tái phát có giá trị hơn so với CA125 và ngưỡng nồng độ 70 pmol/l có độ nhạy chẩn đoán cao nhất [103].

1.2.2.8. Biểu hiện HE4 trong các bệnh lý ung thư khác

Trong đường hô hấp, một nghiên cứu đã chứng minh biểu hiện của HE4 từ trung bình đến cao trong các khối u ác tính khác nhau của tuyến nước bọt ($N = 24$). Ngoài ra, biểu hiện HE4 đã được chứng minh trong một số dòng tế bào ung thư phổi. So với ung thư phổi tế bào nhỏ, vảy và tế bào lớn, ung thư biểu mô tuyến của phổi chứng tỏ biểu hiện mô HE4 cao nhất. Cuối cùng, Galgano và các đồng nghiệp đã chứng minh biểu hiện HE4 từ thấp đến cao trong 28 trên 47 u trung biểu mô được điều tra. Hai nghiên cứu đã điều tra

biểu hiện mô HE4 trong ung thư biểu mô tuyến vú và phát hiện sự gia tăng vừa phải biểu hiện HE4 của ung thư biểu mô ống.

Trong ống tiêu hóa, có sự biểu hiện quá mức của HE4 trong ung thư dạ dày và ung thư tuyến tụy, đôi khi trong ung thư ruột kết và tế bào gan. Trong một nghiên cứu đoàn hệ bao gồm hơn 550 mẫu mô từ tất cả các giai đoạn của ung thư dạ dày, biểu hiện HE4 cao đã được chứng minh. Trong 103 trong 220 mẫu ung thư tuyến tụy, biểu hiện HE4 thấp được thấy ở hơn 5% tế bào ung thư biểu mô. Biểu hiện RNA HE4 thấp đã được chứng minh trong 18 trên 23 mẫu ung thư ruột kết và tất cả bảy loại ung thư biểu mô tế bào gan được nghiên cứu. Tuy nhiên, khi thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch cho biểu hiện protein HE4, chỉ có 6 trong số 27 mẫu ung thư ruột kết biểu hiện protein HE4 thấp, trong khi không phát hiện biểu hiện HE4 trong ung thư biểu mô tế bào gan.

Trong đường tiết niệu, biểu hiện HE4 từ thấp đến cao được nhìn thấy trong ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô tế bào thận dạng nhú và ung thư biểu mô nhiễm sắc thể của thận. Ngoài ra ung thư tế bào chuyển tiếp đã chứng minh biểu hiện RNA cao hoặc trung bình ở 2 trong số 8 mẫu được nghiên cứu, trong khi ung thư tuyến tiền liệt ở đường sinh dục nam cho thấy không có biểu hiện của HE4. Cuối cùng, Galgano và cộng sự đã chứng minh không có biểu hiện HE4 trong ung thư biểu mô tế bào đáy của da [33], [34], [63], [94].

1.2.2.9. Biểu hiện HE4 trong các bệnh lý lành tính

HE4 ít tăng trong các bệnh lành tính so với CA125, ngoại trừ suy thận. Vì vậy không dùng HE4 khi có suy thận, tràn dịch, bệnh gan.

Bệnh nhân bị suy thận đã được chứng minh là có nồng độ HE4 huyết thanh tăng đáng kể tương quan với nồng độ creatinine huyết thanh tăng cao [93], [95]. Một nghiên cứu đã đo huyết thanh HE4 ở một nhóm 113 bệnh

nhân nữ ở các giai đoạn khác nhau của bệnh thận mãn tính không có tiền sử ung thư buồng trứng hoặc ung thư phổi. Giá trị ngưỡng HE4 là 70 pmol/L ở phụ nữ tiền mãn kinh và 140 pmol/L ở phụ nữ mãn kinh. So với 68 phụ nữ khỏe mạnh, một mối tương quan tích cực đáng kể giữa mức độ nghiêm trọng ngày càng tăng của suy thận và nồng độ HE4 huyết thanh tăng cao đã được tìm thấy ở cả nhóm trước và sau mãn kinh [93]. Bệnh gan đã được chứng minh là chỉ gây ra mức tăng HE4 huyết thanh nhỏ ($p = 0,001$) trong một nghiên cứu [52].

1.2.3. ROMA

Năm 2009, tác giả Moore và cộng sự đã phát triển một thuật toán mới được gọi là thuật toán nguy cơ bệnh ác tính buồng trứng (ROMA). ROMA là viết tắt của từ Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, đây là sự kết hợp của 2 xét nghiệm, đó là nồng độ của HE4 và nồng độ của CA125, cùng với chu kỳ kinh nguyệt, từ đó người ta có thể ước tính hoặc đánh giá được nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở phụ nữ. Phụ nữ có mức ROMA trên ngưỡng cắt sẽ có nguy cơ mắc ung thư buồng trứng tăng.

Cách tính ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm: chỉ số nguy cơ ác tính của u buồng trứng)

Phụ nữ trước mãn kinh:

$$PI = -12,0 + 2,38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN}[\text{CA125}]$$

PI: chỉ số dự đoán

$$\text{ROMA} = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$$

Nếu ROMA $\geq 7,4\%$, nguy cơ UTBT cao

Nếu ROMA $< 7,4\%$, nguy cơ UTBT thấp

Phụ nữ sau mãn kinh:

$$PI = -8,09 + 1,04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN}[\text{CA125}]$$

PI: chỉ số dự đoán

$$\text{ROMA} = \exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 100$$

Nếu ROMA \geq 25.3%, nguy cơ UTBT cao

Nếu ROMA $<$ 25.3%, nguy cơ UTBT thấp

ROMA sử dụng các giá trị ngưỡng $>$ 7,4% ở phụ nữ tiền mãn kinh và $>$ 25,3% ở phụ nữ sau mãn kinh để xác định và phân biệt phụ nữ có nguy cơ mắc ung thư buồng trứng cao với nhóm nguy cơ thấp.

ROMA có giá trị tốt hơn trong chẩn đoán UTBT khi so sánh với các thuật toán khác như chỉ số nguy cơ bệnh ác tính (RMI) với độ nhạy chẩn đoán cao hơn (94,3% so với 84,6%). Sự khác biệt này thể hiện rõ hơn ở các giai đoạn sớm (giai đoạn I và II) của UTBT [23], [52], [78].

1.3. 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 [89]. 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 vùi 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 [120]. 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 [49], [120]. 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 [60]. 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 [53]. 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 [69]. 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 [35]. 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 [40]. HE4 và ROMA dường như hiệu quả hơn CA125 trong việc chẩn đoán UTBT ở các khối u giai đoạn đầu ở cả hai tình trạng tiền mãn kinh và sau mãn kinh [132]. 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 [88]. 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 [79]. 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: 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 [130].

Tại Việt Nam, đề tài 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 [13]. 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 [4]. 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 [17]. 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 [8].

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.

$Z\alpha$: 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% [79].

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% [3].

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

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

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.

2.5. Xác định các biến số nghiên cứu

2.5.1. Tuổi: được phân chia thành 5 nhóm

Dưới 18

18-29 tuổi

30-39 tuổi

40-49 tuổi

≥ 50 tuổi

2.5.2. Tình trạng mãn kinh:

Có

Không

2.5.3. Phân loại giai đoạn ung thư buồng trứng theo FIGO

Bảng 2.1. Phân loại giai đoạn lâm sàng Figo [56]

Giai đoạn	Đặc điểm
I	Khối u giới hạn ở buồng trứng
Ia	Khối u giới hạn ở một buồng trứng, vỏ bọc còn nguyên vẹn, không có u trên bề mặt buồng trứng, không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng
Ib	Khối u giới hạn ở hai buồng trứng, vỏ bọc còn nguyên vẹn, không có u trên bề mặt buồng trứng, không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng
Ic	Khối u giới hạn ở một hoặc hai buồng trứng với bất kỳ điều kiện nào dưới đây: vỡ nang, có u trên bề mặt buồng trứng, có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng
II	Khối u ở một hoặc hai buồng trứng xâm lấn vào khung chậu
IIa	Khối u xâm lấn và/hoặc lan vào tử cung và/hoặc ống dẫn trứng, không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
IIb	Xâm lấn vào mô khác của khung chậu, không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
IIc	Xâm lấn vào khung chậu, có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
III	Khối u một hoặc hai bên buồng trứng với những vi nhú ăn sâu vào phúc mạc, di căn ra ngoài khung chậu và/hoặc di căn vào hạch lympho.
IIIa	Di căn ngoài khung chậu, vi di căn phúc mạc.
IIIb	Di căn ngoài khung chậu, di căn phúc mạc với kích thước < 2cm

	hay nhỏ hơn.
IIIc	Di căn xa khung chậu, di căn phúc mạc với kích thước 2cm hay lớn hơn.
IV	Di căn xa, không kể phúc mạc.

2.5.4. Các type mô học khối u buồng trứng:

Các type mô học khối u buồng trứng được phân nhóm như sau [20]:

2.5.4.1. U mô đệm - biểu mô bề mặt

+ U dịch trong: u dịch trong ác, u dịch trong giáp biên ác, u dịch trong lành.

+ U dịch nhầy: u dịch nhầy ác, u dịch nhầy giáp biên ác, u dịch nhầy lành, u bọc dịch nhầy có khối bám vách u, u bọc dịch nhầy có viêm phúc mạc giả nhầy.

+ U dạng nội mạc tử cung: u dạng nội mạc tử cung ác, u dạng nội mạc tử cung giáp biên ác, u dạng nội mạc tử cung lành.

+ U tế bào sáng: u tế bào sáng ác, u tế bào sáng giáp biên ác, u tế bào sáng lành.

+ U tế bào chuyển tiếp: u tế bào chuyển tiếp ác, u tế bào chuyển tiếp giáp biên ác, u tế bào chuyển tiếp lành.

+ U tế bào gai: carcinom tế bào gai, bọc dạng thượng bì lành.

+ U biểu mô hỗn hợp: u ác, u giáp biên ác, u lành.

+ U không biệt hóa và không phân loại: carcinom không biệt hóa, carcinom tuyến không đặc hiệu

2.5.4.2. U mô đệm dây giới bào

2.5.4.3. U tế bào mầm

2.5.4.4. U mô đệm - dây giới bào tế bào mầm

2.5.4.5. U của Rete ovarii

2.5.4.6. U khác**2.5.4.7. Tổn thương giống u****2.5.4.8. U lympho và hệ tạo huyết****2.5.4.9. U di căn****2.5.5. Phân độ mô học ung thư**

Hệ thống phân độ khác nhau tùy thuộc vào loại ung thư. Nói chung, các khối u được phân độ là 1, 2, 3 hoặc 4, tùy thuộc vào mức độ bất thường. Các khối u độ 1 có các tế bào và mô ung thư xuất hiện gần như bình thường (biệt hóa tốt). Những khối u này có xu hướng phát triển và lan rộng từ từ. Ngược lại, các tế bào và mô ung thư độ 3 và 4 có hình dạng và cấu trúc không giống các tế bào và mô bình thường, chúng có xu hướng phát triển và lan rộng nhanh hơn.

Nếu sự phân độ giải phẫu bệnh của khối u không được chỉ định riêng, hệ thống sau thường được sử dụng [20]

GX: Chưa xác định được (loại không xác định)

G1: Biệt hóa tốt (mức thấp)

G2: Biệt hóa vừa phải (mức trung bình)

G3: Biệt hóa kém (mức cao)

G4: Không biệt hóa (mức cao)

2.5.6. Kích thước khối u: là biến định lượng, được xác định bằng siêu âm.

2.5.7. CA125: ngưỡng xét nghiệm dương tính khi mức độ CA125 huyết tương > 35 U/mL [30], [61].

2.5.7.1. Kỹ thuật xét nghiệm CA 125***Nguyên lý xét nghiệm:***

Nguyên lý bắt cặp. Tổng thời gian xét nghiệm là 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: 20 μ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng CA125 đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng CA125 đánh dấu phức hợp ruthenium tạo thành phức hợp bắt cặp.

- Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử [61].

Quy trình xét nghiệm CA125:

Thiết bị

Máy miễn dịch Cobas e801

Máy ly tâm Model: Centrifuge 5804 sử dụng với tốc độ 4000 vòng/ phút

Màn hình, Máy in, Giấy in.

Phần mềm Labconn

Dụng cụ/vật tư:

Pipette chính xác: 20 – 200 μ L, 100 – 1000 μ L.

Đầu côn xanh 200 – 1000 μ L, đầu côn vàng 5 – 200 μ L, cốc đựng mẫu 1,5 mL, ống eppendorf 1,5 mL.

Rack chạy mẫu tự động

Khay chứa mẫu.

Tube chứa mẫu Serum hoặc chứa chất chống đông Tripotassium EDTA, Sodium heparin, Lithium Heparin

Nước cất, nước qua cột thẩm thấu ngược RO (Reverse Osmotic).

Hóa chất/sinh phẩm:

STT	Tên hàng	Qui cách đóng gói	ĐVT	Bảo quản	Giải thích hóa chất	Độ bền sau khi mở nắp
Hóa chất phân tích đối với máy miễn dịch Cobas e801						
1	R1	300 test	Hộp	2-8°C	Kháng thể đơn dòng kháng CA 125 đánh dấu biotin (M 11; chuột) 1 mg/L; đệm phosphate 100 mmol/L, pH 7,4; chất bảo quản.	
2	R2	300 test	Hộp	2-8°C	Anti-CA 125-Ab~Ru(bpy), 1 chai, 18.8 mL: Kháng thể đơn dòng kháng CA 125 (OC 125; chuột) đánh dấu phức hợp ruthenium 1 mg/L; đệm phosphate 100 mmol/L, pH 7,4; chất bảo quản	Đang sử dụng và để lạnh trên máy phân tích: 16 tuần
					Vi hạt phủ	

	M	300 test	Hộp	2-8°C	Streptavidin, 1 chai, 14,1 mL: Vi hạt phủ Streptavidin 0,72 mg/mL; chất bảo quản.
--	---	----------	-----	-------	---

Mẫu nghiệm phẩm:

Các loại bệnh phẩm: huyết thanh hoặc huyết tương chống đông bằng Tripotassium EDTA, Sodium heparin, Lithium Heparin.

Thể tích bệnh phẩm: 2mL máu tĩnh mạch.

Bảo quản: máu sau khi tới phòng xét nghiệm phải ly tâm 4000 vòng/phút trong 5 phút để tách huyết thanh (huyết tương). Có thể phân tích ngay hoặc bảo quản: mẫu ổn định trong 8 giờ ở 20-25°C, 7 ngày ở 2-8°C, 24 tuần ở -20 °C (± 5 °C). Chỉ đông lạnh một lần.

2.5.7.2. Kiểm soát chất lượng:

- Thông tin về đặc trưng kỹ thuật của phương pháp xét nghiệm theo hồ sơ xác nhận giá trị sử dụng thực hiện theo Quy trình lựa chọn, xác nhận giá trị sử dụng của quy trình xét nghiệm.

- Chất lượng bệnh phẩm

Kiểm tra mẫu máu: đủ số lượng và chất lượng, trên ống mẫu có tên ghi đầy đủ thông tin bệnh nhân phù hợp với giấy chỉ định xét nghiệm.

Thông tin thời gian lấy và gửi bệnh phẩm.

- Kiểm tra chất lượng QC

Thực hiện Nội kiểm tra, theo dõi kiểm soát kết quả Nội kiểm tra theo Quy trình thực hiện nội kiểm tra IQC/QC.

Thực hiện Ngoại kiểm tra hàng tháng theo lịch hẹn của Trung tâm Kiểm chuẩn, theo dõi kiểm soát kết quả Ngoại kiểm tra theo Quy trình thực hiện ngoại kiểm tra EQAs.

2.5.8. HE4: ngưỡng xét nghiệm dương tính khi

Chưa mãn kinh: > 70 pmol/l

Mãn kinh: > 140 pmol/l [62], [91].

2.5.8.1. Kỹ thuật xét nghiệm HE4

Nguyên lý xét nghiệm:

Nguyên lý bắt cặp. Tổng thời gian xét nghiệm là 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: 10 μ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng HE4 đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng HE4 đánh dấu phức hợp ruthenium tạo thành phức hợp bắt cặp.

- Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử [62].

Quy trình xét nghiệm HE4:

Thiết bị:

Máy miễn dịch Cobas e801

Máy ly tâm Model: Centrifuge 5804 sử dụng với tốc độ 4000 vòng/ phút

Màn hình, Máy in, Giấy in.

Phần mềm Labconn

Dụng cụ/vật tư:

Pipette chính xác: 20 – 200 μ L, 100 – 1000 μ L.

Đầu côn xanh 200 – 1000 μ L, đầu côn vàng 5 – 200 μ L, cốc đựng mẫu 1,5 mL, ống eppendorf 1,5 mL.

Rack chạy mẫu tự động

Khay chứa mẫu.

Tube chứa mẫu Serum hoặc chứa chất chống đông Li-heparin, K₂-EDTA và K₃-EDTA.

Nước cất, nước qua cột thẩm thấu ngược RO (Reverse Osmotic).

Hóa chất/sinh phẩm:

STT	Tên hàng	Qui cách đóng gói	ĐVT	Bảo quản	Giải thích hóa chất	Độ bền sau khi mở nắp
Hóa chất phân tích đối với máy miễn dịch Cobas e801: Hộp cobas e pack được dán nhãn HE4						
1	R1	100 test	Hộp	2-8°C	Anti-HE4-Ab~biotin, 1 chai, 10,3 mL: Kháng thể đơn dòng kháng HE4 đánh dấu biotin (chuột) 0,75 mg/L; đệm 100 mmol/L, pH 6,5; chất bảo quản.	- Chưa mở nắp ở 2-8°C: hạn sử dụng theo thời

2	R2	100 test	Hộp	2-8°C	Anti-HE4-Ab~Ru(bpy), 1 chai, 10,3 mL: Kháng thể đơn dòng kháng HE4 (chuột) đánh dấu phức hợp ruthenium 1,5 mg/L; đệm phosphate 100 mmol/L, pH 7,4; chất bảo quản.	gian quy định trên lọ/hộp thuốc, đặt thẳng đứng
3	M	100 test	Hộp	2-8°C	Vi hạt phủ streptavidin, 1 chai, 5,8 mL: Vi hạt phủ streptavidin 0,72 mg/mL; chất bảo quản	- Đang sử dụng và để lạnh trên máy phân tích: 16 tuần

Mẫu nghiệm phẩm:

Các loại bệnh phẩm: huyết thanh hoặc huyết tương chống đông bằng Li-heparin, K₂-Edta và K₃-Edta.

Thể tích bệnh phẩm: 2mL máu tĩnh mạch.

Bảo quản: Máu sau khi tới phòng XN phải ly tâm 4000 vòng/phút trong 10 phút để tách huyết thanh (huyết tương). Có thể phân tích ngay hoặc bảo quản

Mẫu ổn định trong 5 giờ ở 20-25°C, 2 ngày ở 2-8°C, 12 tuần ở -20°C (± 5°C). Mẫu có thể được giải đông 2 lần.

2.5.8.2. Kiểm soát chất lượng:

- Thông tin về đặc trưng kỹ thuật của phương pháp xét nghiệm theo hồ sơ xác nhận giá trị sử dụng thực hiện theo Quy trình lựa chọn, xác nhận giá trị sử dụng của quy trình xét nghiệm.

- Chất lượng bệnh phẩm

Kiểm tra mẫu máu: đủ số lượng và chất lượng, trên ống mẫu có tên ghi đầy đủ thông tin bệnh nhân phù hợp với giấy chỉ định xét nghiệm.

Thông tin thời gian lấy và gửi bệnh phẩm.

- Kiểm tra chất lượng QC

Thực hiện Nội kiểm tra, theo dõi kiểm soát kết quả Nội kiểm tra theo Quy trình thực hiện nội kiểm tra IQC/QC.

Thực hiện Ngoại kiểm tra hàng tháng theo lịch hẹn của Trung tâm Kiểm chuẩn, theo dõi kiểm soát kết quả Ngoại kiểm tra theo Quy trình thực hiện ngoại kiểm tra EQAs.

2.5.9. ROMA

Cách tính ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm: chỉ số nguy cơ ác tính của u buồng trứng) [91]

Phụ nữ trước mãn kinh:

$$PI = -12,0 + 2,38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,0626 \times [\text{CA125}]$$

PI: chỉ số dự đoán

$$\text{ROMA} = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$$

Nếu ROMA \geq 7,4%, nguy cơ UTBT cao

Nếu ROMA $<$ 7,4%, nguy cơ UTBT thấp

Phụ nữ sau mãn kinh:

$$PI = -8,09 + 1,04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,732 \times [\text{CA125}]$$

PI: chỉ số dự đoán

$$\text{ROMA} = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$$

Nếu ROMA $\geq 25,3\%$, nguy cơ UTBT cao

Nếu ROMA $< 25,3\%$, nguy cơ UTBT thấp

Chưa mãn kinh: Nguy cơ thấp: $< 7,4\%$ Nguy cơ cao: $\geq 7,4\%$

Mãn kinh: Nguy cơ thấp: $< 25,3\%$ Nguy cơ cao: $\geq 25,3\%$

2.6. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. Phương pháp chọn mẫu

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

Đối với nhóm ung thư: chọn mẫu toàn bộ.

2.6.2. Công cụ đo lường, thu thập số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập trên hồ sơ bệnh án bệnh nhân, thông qua mẫu bệnh án đã được soạn sẵn với các thông tin cần thu thập.

2.7. Quy trình nghiên cứu

2.7.1. Chọn mẫu ung thư biểu mô buồng trứng

Lập danh sách bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng và đã được phẫu thuật trong 2 năm 2015, 2016. Chọn danh sách các bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô buồng trứng, lấy toàn bộ được 204 bệnh nhân.

Thông qua hồ sơ bệnh án phẫu thuật của 204 bệnh nhân trong 02 năm 2015, 2016 và xét nghiệm CA125, HE4 theo dõi sau phẫu thuật 12 tháng của những bệnh nhân này (giá trị xét nghiệm CA125, HE4 năm 2017 đối với những bệnh nhân phẫu thuật năm 2016, năm 2016 đối với những bệnh nhân phẫu thuật năm 2015), chúng tôi thu thập:

Các thông tin cá nhân: họ tên, tuổi, địa chỉ, nghề nghiệp, tình trạng kinh nguyệt.

Các dữ liệu của bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu như giá trị của xét nghiệm CA125, HE4, ROMA, kết quả siêu âm phụ khoa trước phẫu thuật và giá trị xét nghiệm CA125, HE4 sau phẫu thuật.

Biên bản tường trình phẫu thuật.

2.7.2. Chọn mẫu u lành buồng trứng

Lập danh sách bệnh nhân được chẩn đoán u buồng trứng, đã được phẫu thuật và có kết quả giải phẫu bệnh là u lành buồng trứng trong 2 năm 2015, 2016. Tổng cộng là 8530 bệnh nhân.

Xác định khoảng cách mẫu $k = 23$ ($8530/370$)

Chọn mẫu đầu tiên i_1 bằng phương pháp ngẫu nhiên đơn (i nằm trong khoảng từ 1 đến 23). Các mẫu tiếp theo được xác định bằng $i_2 = i_1 + k, \dots, i_n = i_{n-1} + k$

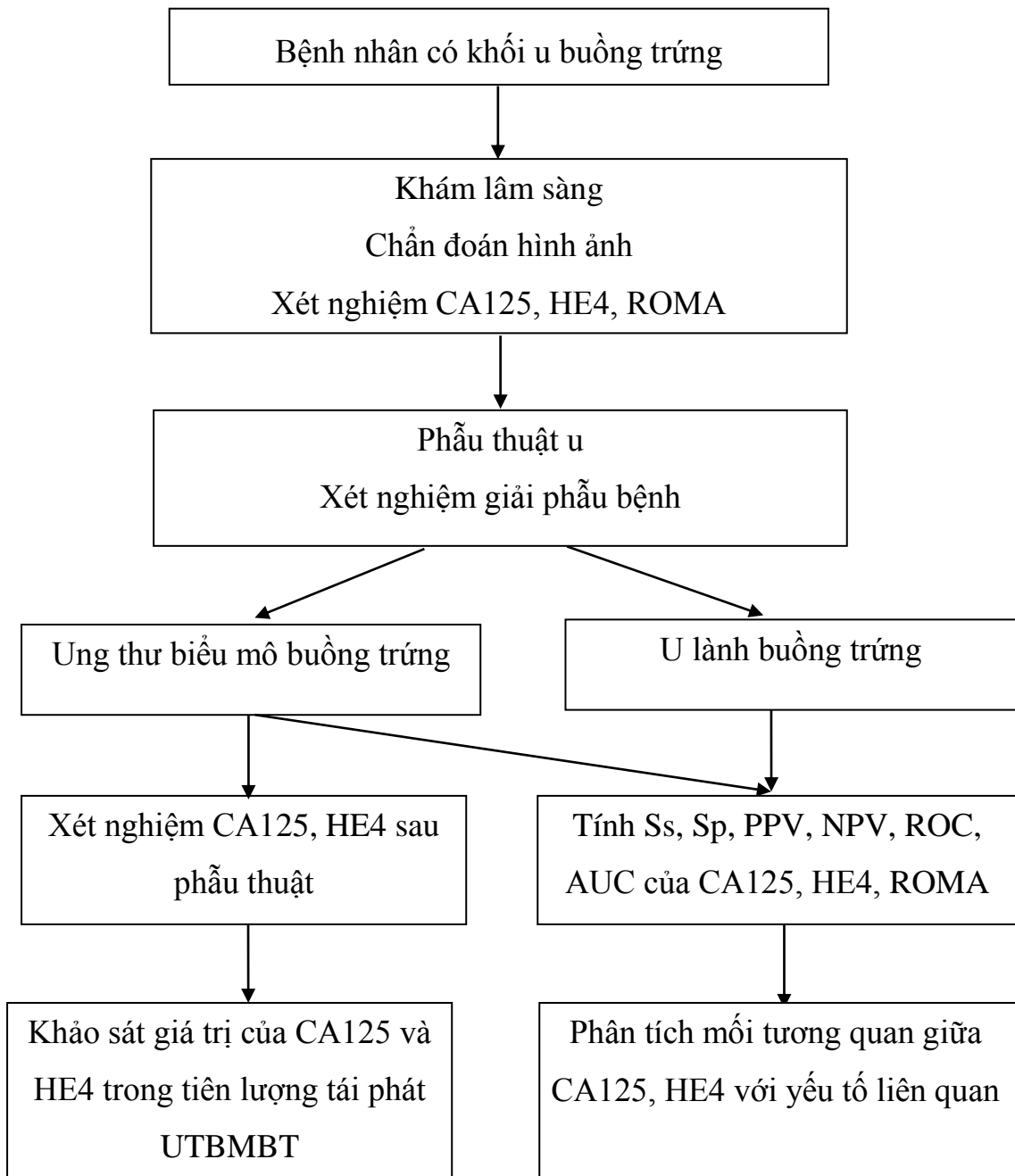
Nếu mẫu i bất kì được chọn không đủ tiêu chuẩn chọn mẫu thì sẽ chọn mẫu liên kế tiếp theo.

Thông qua hồ sơ bệnh án chúng tôi thu thập:

Các thông tin cá nhân: họ tên, tuổi, địa chỉ, nghề nghiệp, tình trạng kinh nguyệt....

Các dữ liệu của bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu như giá trị của xét nghiệm CA125, HE4, ROMA, kết quả siêu âm phụ khoa trước phẫu thuật.

Biên bản tường trình phẫu thuật.



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Nhập và quản lý số liệu bằng phần mềm Excell

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 12.0

Các thuật toán được sử dụng tần suất, tỷ lệ, số trung bình, phân tích đa biến.

Tính hệ số tương quan khi so sánh 2 biến số liên tục: Hệ số tương quan Pearson nếu biến số có phân phối đều và hệ số tương quan Spearman nếu biến số có phân phối không đều.

Tương quan

Là hệ số xác định mức độ tương quan trong mối quan hệ tương quan, biến thiên trong khoảng -1 đến 1.

-1 đến 0: tương quan nghịch chiều.

0 đến 1 : tương quan thuận chiều.

Xét giá trị tương đối

0 – 0,2 : tương quan rất yếu.

0,2 - 0,5 : Tương quan yếu.

0,5 – 0,7 : tương quan vừa (trung bình).

0,7 – 0,9 : tương quan chặt chẽ.

Trên 0,9 : tương quan rất chặt chẽ.

Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm như sau:

Bảng 2.2. Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm

	Bệnh	Không bệnh
Test dương	A	b
Test âm	C	d

Độ nhạy (sensitivity) = $a/(a+c)$

Độ đặc hiệu (specificity) = $d/(b+d)$

Giá trị tiên đoán dương (GTTĐ (+)) = $a/(a+b)$

Giá trị tiên đoán âm (GTTĐ (-)) = $d/(c+d)$

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng Y đức của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Quyết định số 373/ĐHYD-HĐ ngày 02 tháng 11 năm 2016.

Đề tài thực hiện thu thập thông tin hồi cứu có theo dõi dọc trên bệnh án, kết hợp lấy số liệu mô tả cắt ngang, không can thiệp do đó không làm ảnh hưởng đến tiến độ điều trị của bệnh nhân.

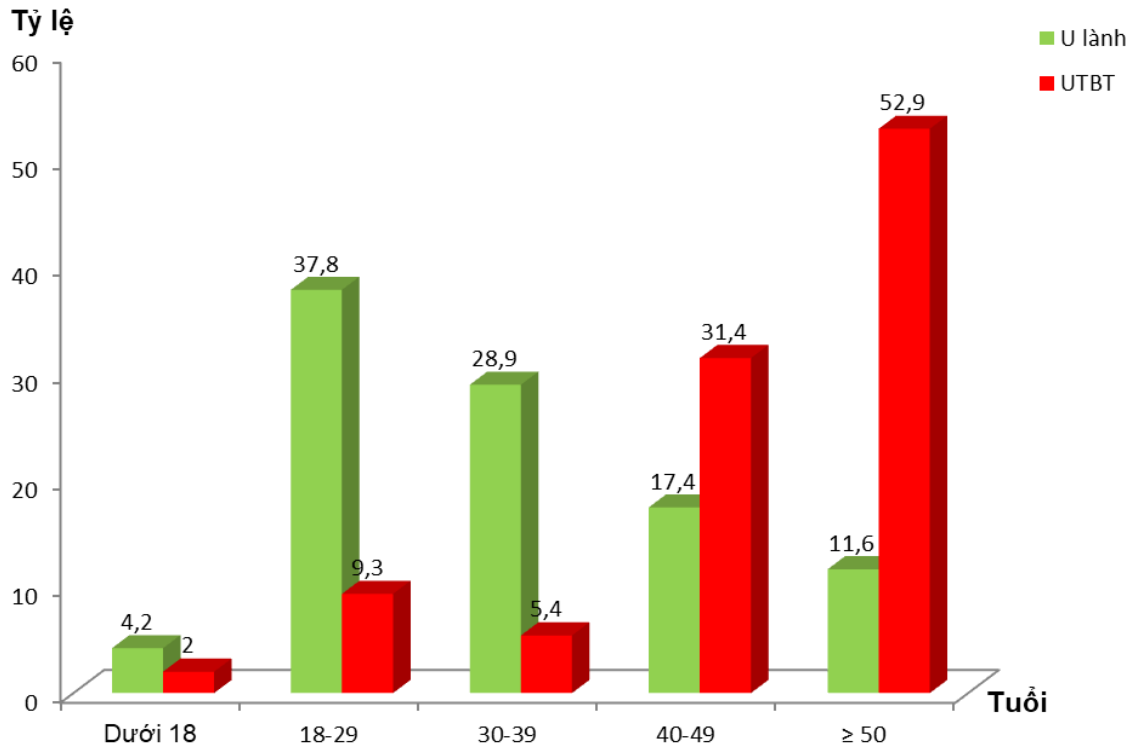
Đề tài được tiến hành tại Bệnh viện Từ Dũ với sự đồng ý của Lãnh đạo bệnh viện. Đề tài thực hiện cam kết giữ bí mật về thông tin bệnh nhân được nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

3.1.1. Tuổi



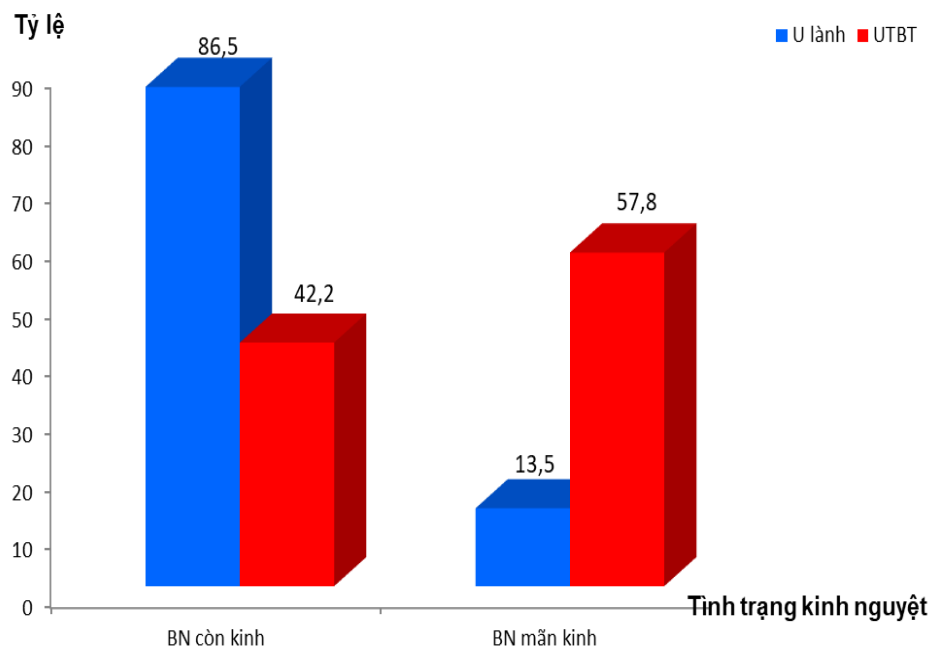
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo độ tuổi

Nhận xét: Trong tổng số 574 bệnh nhân được nghiên cứu, độ tuổi từ 18-29 chiếm tỷ lệ cao nhất (27,7%), tiếp theo là độ tuổi từ 50 trở lên (26,3%), thấp nhất là nhóm dưới 18 tuổi, chiếm tỷ lệ 3,1%.

Ở nhóm u lành, bệnh nhân trong độ tuổi 18-29 chiếm đa số (37,8%), kế đến là nhóm tuổi từ 30-39 (28,9%), nhóm từ 40-49 (17,4%), từ 50 tuổi trở lên (11,6%), thấp nhất là bệnh nhân dưới 18 tuổi chiếm tỷ lệ 4,3%.

Ở nhóm UTBMBT, độ tuổi chiếm đa số là trên 50 tuổi, chiếm tỷ lệ 52,9%, kế đến là nhóm 40-49 tuổi (31,4%), nhóm tuổi từ 18-29 (9,3%), nhóm tuổi từ 30-39 (5,4%), thấp nhất là nhóm dưới 18 tuổi chiếm tỷ lệ 2,0%.

3.1.2. Tình trạng kinh nguyệt



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng kinh nguyệt

Nhận xét: Đa số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là còn kinh nguyệt chiếm tỷ lệ là 70,7%, nhóm mãn kinh chiếm tỷ lệ thấp hơn với 29,3%.

Trong nhóm UTBMBT, nhóm mãn kinh chiếm tỷ lệ nhiều hơn với 57,8%, nhóm còn kinh chiếm tỷ lệ thấp hơn là 42,2%.

3.1.3. Nồng độ CA125, HE4 trong u lành và UTBMBT

Bảng 3.1. Nồng độ của CA125 trong u lành và UTBMBT

Nồng độ (U/ml)	UTBMBT		U lành		p
	Trung bình	Trung vị	Trung bình	Trung vị	
CA125	18,39 ±	17,46 ±	17,69 ±	16,00 ±	0,552
≤ 35U/ml	7,71	1,83	7,78	0,96	
CA125	715,21 ±	252,65 ±	130,04 ±	140,37 ±	< 0,001
> 35U/ml	1378,02	42,29	140,38	20,69	
Tổng	482,94 ±	78,15 ±	55,05 ±	23,75 ±	< 0,001
	1171,02	17,52	31,14	1,14	

Nhận xét: Nồng độ CA125 nhóm ung thư biểu mô buồng trứng cao hơn ở nhóm u lành, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

Bảng trên cũng cho thấy nồng độ CA125 tăng cao trong những bệnh lý lành tính (trung bình $130,04 \pm 140,38$ U/ml, trung vị $140,37 \pm 20,69$ U/ml).

Bảng 3.2. Nồng độ HE4 trong u lành và UTBMBT

Loại u	Nồng độ trung bình (pmol/L)	Trung vị (pmol/L)	p
UTBMBT	164,38 ± 270,15	76,90 ± 7,94	< 0,0001
U lành	45,25 ± 20,47	42,21 ± 0,64	

Nhận xét: Nồng độ của 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 so với $45,25 \pm 20,47$ pmol/l, trung vị $76,90 \pm 7,94$ so với $42,21 \pm 0,64$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

3.1.4. Giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO

Bảng 3.3. Tỷ lệ giai đoạn bệnh ung thư biểu mô buồng trứng theo phân loại FIGO

Giai đoạn bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn FIGO I	120	58,8
Giai đoạn FIGO II	42	20,6
Giai đoạn FIGO III	33	16,2
Giai đoạn FIGO IV	09	4,4
Tổng	204	100

Nhận xét: Trong mẫu nghiên cứu, bệnh nhân UTBMBT được phân loại giai đoạn FIGO I chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 58,8% với 120 bệnh nhân, kế tiếp là nhóm bệnh nhân ở giai đoạn FIGO II với tỷ lệ là 20,6% với 42 bệnh nhân, giai đoạn FIGO III chiếm tỷ lệ thấp hơn với 16,2% tương ứng 33 bệnh nhân, thấp nhất là giai đoạn FIGO IV chỉ với 09 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ là 4,4%.

3.1.5. Phân độ mô học của khối u

Bảng 3.4. Tỷ lệ phân độ mô học của khối u

Phân độ mô học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Grade 1	119	58,3
Grade 2	41	20,1
Grade 3	29	14,2
Grade 4	15	7,4
Tổng	204	100

Nhận xét: Tỷ lệ UTBMBT theo phân độ mô học cao nhất ở phân độ Grade 1 (58,3%), kế đến là phân độ Grade 2 (20,1%), thấp nhất là ở phân độ Grade 3 và 4 (14,2 và 7,4%).

3.1.6. Kích thước khối u

Bảng 3.5. Tỷ lệ kích thước khối u

Kích thước khối u	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 5 cm	66	11,5
5-10 cm	404	70,4
≥ 10 cm	104	18,1
Tổng	574	100

Nhận xét: 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%.

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

CA125 (U/ml)		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

HE4 (pmol/l)		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

ROMA (%)		UTBMBT	U lành	Tổng
BN còn kinh	$\geq 7,4\%$	68	122	190
	$< 7,4\%$	18	198	216
BN mãn kinh	$\geq 25,3\%$	81	10	91
	$< 25,3\%$	37	40	77
Tổng		204	370	574

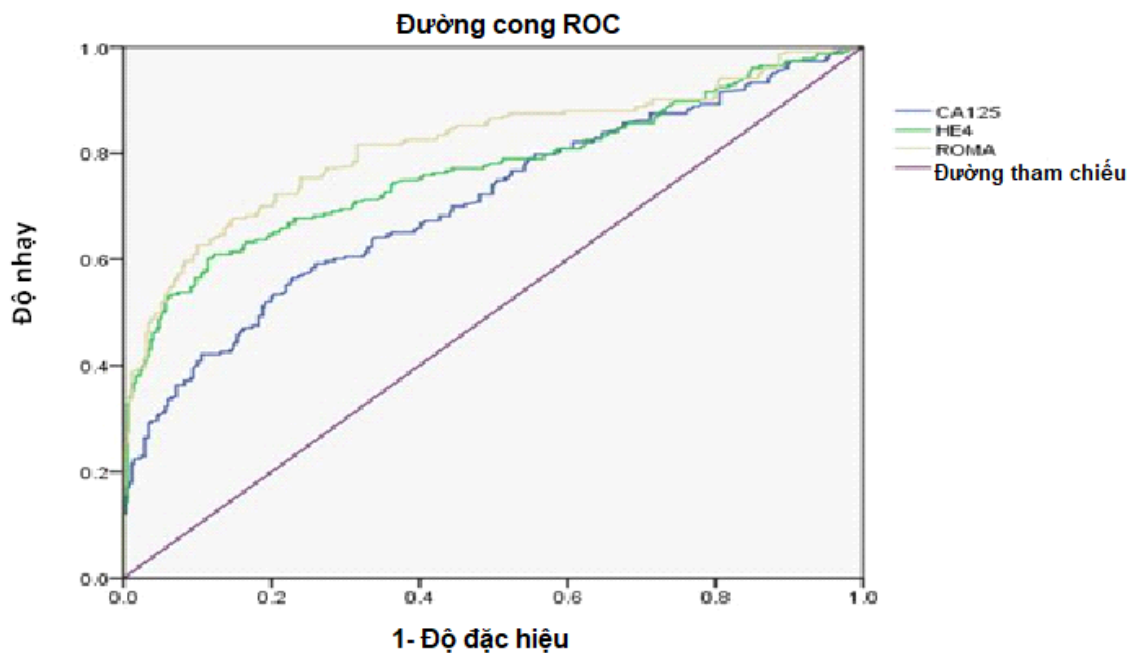
Nhận xét: ROMA có độ nhạy là 73,04%, độ đặc hiệu là 61,62%, giá trị tiên đoán dương là 53,02%, giá trị tiên đoán âm là 81,2%.

+ 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	



Hình 3.1. Diện tích dưới đường cong ROC của CA125, HE4 và ROMA

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 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 HE4 và nhóm tuổi ở bệnh nhân u lành

Nhóm tuổi	n	Trung vị 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	Trung vị 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 (U/ml)	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 (U/ml)	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 (pmol/l)	r	KTC 95 %	p
BN còn kinh	320	41,35 ± 0,65	-0,11	0,001 – 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 (pmol/l)	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, tăng cao nhất ở giai đoạn IV, thấp nhất ở giai đoạn I, sự khác biệt nồng độ giữa các giai đoạn 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 (nồng độ trung bình 437,34 ± 327,49 pmol/l, trung vị 318,00 ±

200,69 pmol/l), thấp nhất ở giai đoạn I (nồng độ 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 ± 2,30	0,16	0,001 – 0,004	< 0,001
5 – 10	303	23,94 ± 1,18	0,29	0,52 – 0,58	< 0,001
≥ 10	20	254,00 ± 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. Sự tương quan giữa 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 u lành, nồng độ HE4 có tương quan thuận, mức độ yếu với kích thước khối u lớn hơn 10 cm ($r = 0,19$; $p = 0,01$).

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)

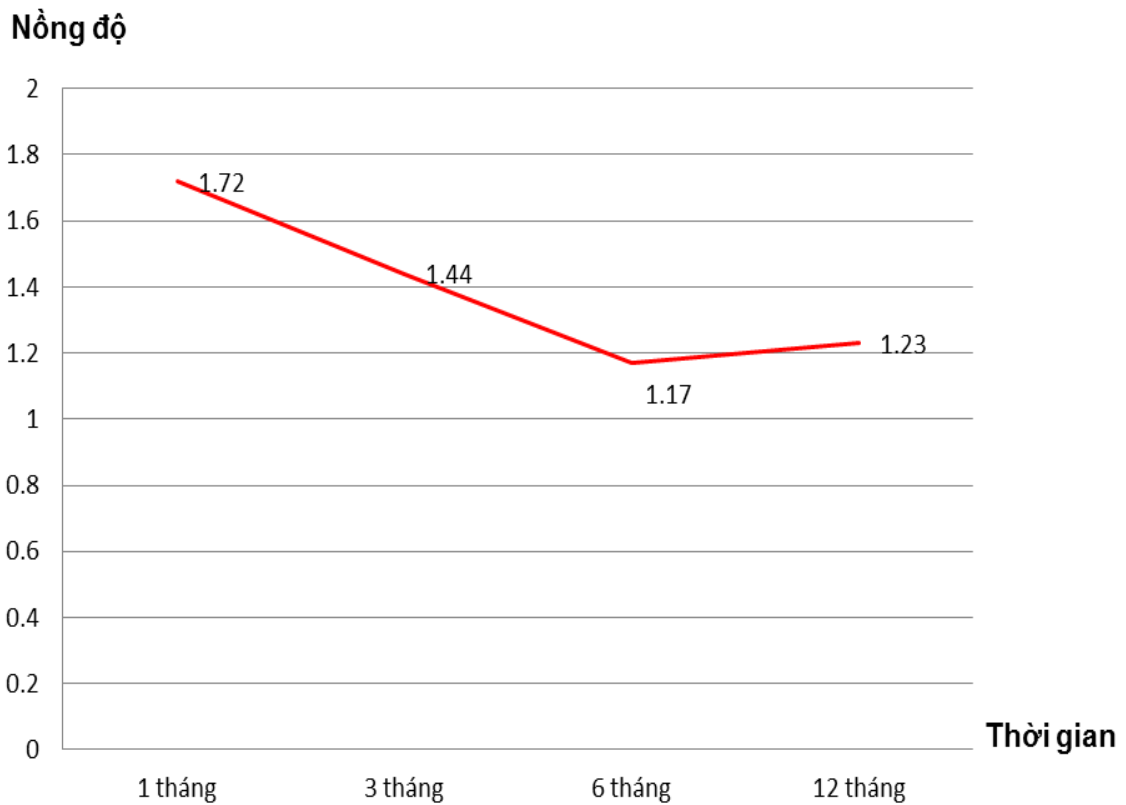
Dấu ấn sinh học	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	p
CA125 (U/ml)	2,29 ± 0,82	1,17 ± 0,23	< 0,001
HE4 (pmol/l)	1,99 ± 0,34	1,62 ± 0,17	< 0,001

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

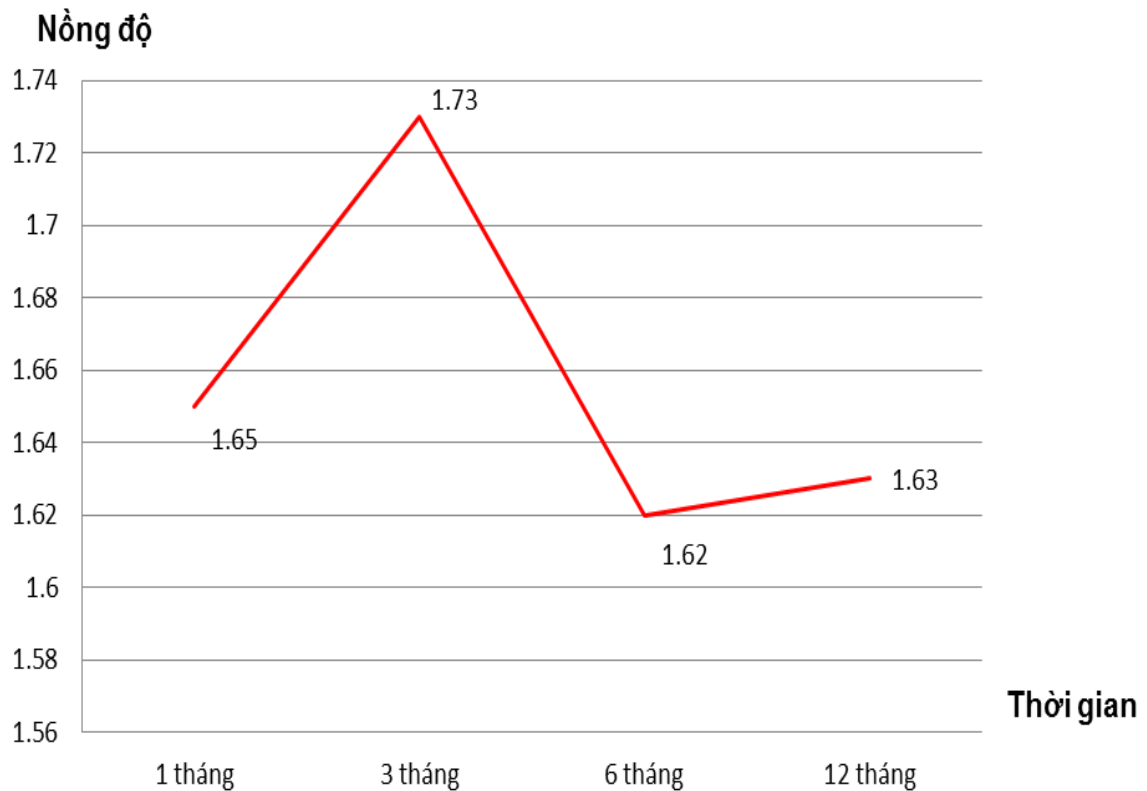
Nhận xét: Ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật, nồng độ của CA125 và HE4 giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Sự thay đổi nồng độ của CA125 sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu

Nhận xét:

Sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu, nồng độ CA125 giảm dần so với trước phẫu thuật, sự khác biệt nồng độ có ý nghĩa thống kê. Ở thời điểm sau phẫu thuật 6 tháng, nồng độ CA125 giảm về giá trị bình thường.



Biểu đồ 3.4. Sự thay đổi nồng độ của HE4 sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu

Nhận xét:

Sau phẫu thuật cắt bỏ khối u và hóa trị liệu, nồng độ HE4 giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt nồng độ có ý nghĩa thống kê. Ở thời điểm sau phẫu thuật 01 tháng, nồng độ HE4 giảm về giá trị bình thường.

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

Dấu ấn sinh học	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

Qua khảo sát danh sách bệnh nhân có khối u buồng trứng được phẫu thuật tại bệnh viện Từ Dũ trong thời gian 2 năm 2015 và 2016, chúng tôi đã thu thập được 574 bệnh nhân, trong đó có 370 bệnh nhân có u lành buồng trứng và 204 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

4.1.1. Tuổi

Kết quả phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Vũ Bá Quyết, trong đó độ tuổi từ 50 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất (47,2%), tiếp theo là độ tuổi từ 40 - 49 (29,5%), độ tuổi từ 19 - 29 chiếm tỷ lệ 15,8% và độ tuổi 30 - 39 chiếm tỷ lệ 7,5% [15].

Nhìn chung, các nghiên cứu của các tác giả cho thấy các khối u lành tính thường ở độ tuổi còn trẻ, dưới 40 tuổi, còn các u biểu mô ác tính thường gặp ở độ tuổi từ 40 trở đi (trừ u tế bào mầm hay gặp ở tuổi từ 10 đến 30 tuổi). Hầu hết ung thư buồng trứng phát triển sau khi mãn kinh. Một nửa số ca ung thư buồng trứng được phát hiện ở phụ nữ từ 63 tuổi trở lên. Các đột biến và những thay đổi khác trong bộ gen là nguyên nhân sâu xa khiến các tế bào trở thành ung thư. Khi đột biến phá vỡ các gen quy định sự phân chia và tăng trưởng của tế bào, các tế bào bình thường có thể bắt đầu phát triển không kiểm soát được, các đột biến bổ sung có thể vô hiệu hóa các protein ức chế khối u, hỗ trợ thêm cho các tế bào ung thư.

Cơ chế liên quan giữa tuổi và tình trạng phát sinh ung thư đến nay vẫn chưa rõ ràng. Một quan điểm cho rằng ung thư phát triển ở người lớn tuổi đơn giản là do họ tiếp xúc lâu với các chất gây ung thư như ánh sáng mặt trời, bức xạ, hóa chất môi trường và các chất trong thực phẩm chúng ta ăn. Đột biến

cũng xảy ra do lỗi ngẫu nhiên khi DNA của tế bào được sao chép trước khi nó phân chia. Kết quả là, tế bào của chúng ta tích lũy nhiều đột biến hơn khi chúng ta sống lâu hơn.

Ngoài ra, những thay đổi trong các mô và cơ quan theo tuổi tác làm cho môi trường vi mô của tế bào thuận lợi hơn cho sự phát triển của ung thư. Các yếu tố liên quan đến tuổi tác khác có thể đóng một vai trò trong tỷ lệ mắc bệnh ung thư cao khi chúng ta già đi bao gồm tác động lâu dài của chứng viêm mãn tính, những thay đổi DNA thúc đẩy ung thư do các gốc oxy tự do gây ra, cơ chế sửa chữa tổn thương DNA kém hiệu quả và sự suy yếu của hệ thống miễn dịch vì vậy nó kém hiệu quả hơn trong việc phát hiện và tấn công các tế bào ung thư [20].

4.1.2. Tình trạng mãn kinh

Đa số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là còn kinh nguyệt. Trong phân nhóm UTBMBT và u lành, số ca mắc UTBMBT đa số ở bệnh nhân mãn kinh, còn lại là nhóm còn kinh chiếm tỷ lệ thấp hơn. Giải thích cho mối quan hệ giữa tình trạng mãn kinh và nguy cơ mắc ung thư buồng trứng, một giả thuyết hàng đầu đề cập đến vấn đề này là giả thuyết "rụng trứng liên tục". Nếu người phụ nữ bắt đầu thời kỳ mãn kinh muộn (sau tuổi 52) thì khả năng ung thư càng cao hơn vì trong giai đoạn này, người phụ nữ thường bị rụng trứng khá nhiều, do đó, sự vỡ và tăng sinh nhanh chóng của biểu mô bề mặt buồng trứng khi rụng trứng có thể dẫn đến sự biến đổi ác tính của biểu mô buồng trứng [54], [57]. Ngoài ra, phụ nữ áp dụng liệu pháp hormone để có thể giải quyết được những triệu chứng của mãn kinh như hội chứng cơ thể nóng bừng lên (Hot Flashes) và tình trạng loãng xương, việc dùng những loại hormone này có thể làm tăng lên nguy cơ phát triển ung thư buồng trứng ở phụ nữ. Liệu pháp hormone thường liên quan đến việc sử dụng hormone Estrogen và Progesterone hay Progestin, một loại hormone giả có thể hoạt

động như Progesterone. Theo Hội Ung thư Hoa Kỳ thì nguy cơ ung thư sẽ cao hơn nếu người phụ nữ chỉ dùng 1 loại hormone Estrogen mà không có Progesterone hay Progestin trong thời gian khoảng 5 – 10 năm. Một cách tổng quát, nếu người phụ nữ ở thời kỳ mãn kinh dùng bất cứ loại liệu pháp hormone nào thời gian càng dài thì khả năng phát triển thành ung thư càng cao.

4.1.3. Nồng độ CA125, HE4 trong u lành và UTBMBT

Kết quả nghiên cứu ghi nhận, nồng độ của CA125 đều tăng cao ở cả 2 nhóm ung thư biểu mô buồng trứng và nhóm u lành. Nồng độ HE4 tăng cao ở nhóm ung thư biểu mô buồng trứng, nồng độ này ít bị ảnh hưởng bởi các bệnh lý buồng trứng lành tính và ít thay đổi ở nhóm u lành này. Berry và cộng sự cho thấy vùng nhiễm sắc thể có chứa HE4 thường được khuếch đại trong bệnh lý ung thư vú và UTBT, nồng độ HE4 không tăng trong nuôi cấy biểu mô buồng trứng bình thường, không có biểu hiện ở trong biểu mô hoàng thể sớm và muộn, hoặc ở ống dẫn trứng [32]. Các nghiên cứu ở nước ngoài cũng cho thấy nồng độ HE4 và CA125 tăng cao đáng kể ở bệnh nhân ung thư buồng trứng so với nồng độ quan sát được ở bệnh nhân có u lành tính hoặc khỏe mạnh [49], [83], [120], [121], [132]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Diệu Hà là nồng độ CA125 tăng ở cả hai nhóm ung thư và lành tính, nồng độ HE4 ít bị ảnh hưởng bởi các bệnh lý lành tính [5].

Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra nồng độ CA125 tăng cao trong những bệnh lý buồng trứng lành tính. Theo Vincent, trên 80% các trường hợp CA125 tăng cao trên mức bình thường trong UTBMBT, mặc dù nồng độ CA125 cũng có liên quan đến sự thoái lui hay tiến triển của bệnh lý UTBMBT, nhưng trong

các bệnh lý lành tính như: lạc nội mạc tử cung, viêm phần phụ... CA125 cũng tăng. Phụ nữ khỏe mạnh, không mang thai, có 1% là nồng độ CA125 > 35U/mL. Ở giai đoạn sớm của UTBT, khoảng 20-50% các trường hợp CA125 lại có nồng độ thấp hơn ngưỡng chẩn đoán. Do vậy, CA125 không đủ độ tin cậy sàng lọc và phát hiện sớm UTBT trong cộng đồng vì đặc tính độ nhạy thấp ở giai đoạn sớm của bệnh, bị ảnh hưởng nồng độ bởi các tình trạng lành tính [121].

Nồng độ HE4 ở bệnh nhân mãn kinh cao hơn so với nhóm bệnh nhân còn kinh trong nhóm nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Hong Yang Cheng (2020) với ghi nhận nồng độ HE4 tăng cao đáng kể hơn ở nhóm bệnh nhân sau mãn kinh [70]. Tác giả Phạm Thị Diệu Hà cũng ghi nhận 89,3% bệnh nhân sau mãn kinh có tăng nồng độ HE4, trong khi đó chỉ có 66,7% tăng nồng độ HE4 ở nhóm còn kinh [4].

4.1.4. Giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO

Qua nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân UTBMBT ở giai đoạn FIGO I chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 58,8% với 120 bệnh nhân, kế tiếp là nhóm bệnh nhân ở giai đoạn FIGO II với tỷ lệ là 20,6% với 42 bệnh nhân, giai đoạn FIGO III chiếm tỷ lệ thấp hơn với 16,2% tương ứng 33 bệnh nhân, thấp nhất là giai đoạn FIGO IV chỉ với 09 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ là 4,4%. Biện luận cho số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đa số được phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm là do bệnh viện Từ Dũ là bệnh viện chuyên khoa về Sản Phụ khoa, nên những bệnh nhân thường đi khám thai hoặc kiểm tra sức khỏe định kỳ về phụ khoa tại bệnh viện này, do đó khi có bệnh thì thường sẽ được phát hiện ở giai đoạn sớm. Đối với những bệnh nhân đã có triệu chứng rõ ràng hoặc ở giai đoạn muộn, thì những bệnh nhân này sẽ có xu hướng đến khám và điều trị ở các

bệnh viện chuyên khoa về Ung bướu, do đó tỷ lệ bệnh nhân UTBMBT ở giai đoạn muộn thường thấp ở bệnh viện Từ Dũ.

4.1.5. Phân độ mô học của khối u

Phân độ mô học của khối u là sự mô tả khối u dựa trên mức độ bất thường của các tế bào và mô ung thư dưới kính hiển vi. Đây là một chỉ số cho thấy khối u có khả năng phát triển và lan nhanh như thế nào. Nếu các tế bào và mô ung thư gần giống với các tế bào và mô bình thường thì khối u được gọi là biệt hóa tốt. Các khối u này có xu hướng phát triển và lan truyền với tốc độ chậm hơn so với các khối u không hoặc ít biệt hóa (có các tế bào bất thường và thiếu các cấu trúc bình thường). Dựa trên độ biệt hóa và những khác biệt về vi thể, các bác sĩ sẽ xác định phân độ mô học của khối u. Các yếu tố được sử dụng để xác định phân độ khối u khác nhau giữa các loại ung thư khác nhau [66].

Phân độ mô học của khối u không phải là giai đoạn ung thư. Giai đoạn ung thư đề cập đến kích thước và/ hoặc mức độ của khối u nguyên phát và liệu các tế bào ung thư này có lan rộng trong cơ thể hay không. Giai đoạn ung thư dựa vào các yếu tố như vị trí của u nguyên phát, kích thước khối u, sự liên quan của hạch bạch huyết vùng (sự lây lan của ung thư đến các hạch bạch huyết kế cận) và số lượng khối u hiện diện [66].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ UTBMBT theo phân độ mô học cao nhất ở phân độ 1 (58,3%), kế đến là phân độ 2 (20,1%), thấp nhất là ở phân độ 3 và 4 (14,2 và 7,4%).

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

Việc tìm kiếm một dấu ấn sinh học nhạy và đáng tin cậy để phát hiện sớm ung thư buồng trứng, đặc biệt là các ung thư biểu mô đã được tiến hành trong nhiều năm. Việc tìm kiếm này là rất cần thiết vì hầu hết các trường hợp

bệnh (khoảng 70%) phát hiện tại thời điểm chẩn đoán là các ung thư giai đoạn muộn đã xâm nhập và di căn, do vậy việc điều trị ít hiệu quả. Thật không may, không giống với một số tế bào khác của buồng trứng, các ung thư biểu mô thường gặp nhất của buồng trứng lại không hề sản xuất ra một lượng lớn dấu ấn sinh học kinh điển nào như CEA chẳng hạn. Những dấu ấn sinh học này có thể xuất hiện nhưng tần suất tăng lên thấp và mức tăng cũng rất vừa phải [116].

CA125 (kháng nguyên ung thư 125 hoặc kháng nguyên carbohydrat 125) cũng được gọi là mucin 16 hoặc MUC16 là một protein ở người được mã hóa bằng gen MUC16. MUC16 là một thành viên của gia đình glycoprotein mucin. CA125 có trọng lượng phân tử 220kDa, tìm thấy trong các dẫn xuất biểu mô của đại tràng phôi thai, biểu mô phế quản, thanh quản của phôi thai và người trưởng thành [7]. Nồng độ CA125 cao trong huyết thanh, sữa, dịch ối của phụ nữ có thai, nhưng không thường xuyên. Năm 1983, Kabawat SE chính thức đề nghị CA125 là một chất chỉ điểm sinh học của UTBT vì nó có mặt ở hầu hết các ung thư biểu mô buồng trứng mà không thấy ở các typ u khác khi sử dụng phương pháp hóa mô miễn dịch để phát hiện [76]. CA125 có độ nhạy cao hơn nhiều so với các chất chỉ điểm u khác trong việc phát hiện bệnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng cho thấy CA125 là một dấu ấn sinh học có độ đặc hiệu thấp. Người ta cũng phát hiện được CA125 còn tăng cao trong một số bệnh lý ung thư khác (phổi, tuyến vú, tụy, gan, các ung thư sinh dục....). Ngoài ra, CA125 còn tăng trong một số bệnh lành tính như viêm nội mạc tử cung, viêm vùng chậu, xơ gan...Điều cần chú ý là ở một số trạng thái sinh lý, mức độ CA 125 huyết tương có thể tăng, chẳng hạn như tăng nhẹ ở phụ nữ trong chu kỳ kinh nguyệt; tăng khi có thai...Trong

khi đó, HE4 là một dấu ấn sinh học mới có thể khắc phục được khuyết điểm nói trên.

Như đã nêu ở phần đặt vấn đề, việc nghiên cứu nồng độ CA125 và HE4 trong máu cũng như giá trị của nó trong phát hiện ung thư buồng trứng đã được áp dụng trên thế giới. Tại Việt Nam, việc đo nồng độ CA125, HE4 cũng như kết hợp cả hai dấu ấn sinh học trong chẩn đoán và theo dõi tái phát ung thư buồng trứng mới được áp dụng trong vòng 5 năm trở lại đây. Các nghiên cứu so sánh 2 dấu ấn sinh học này cũng rất hạn chế, chỉ có một vài nghiên cứu.

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 [51]. 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% [17]. 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% [79]. 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 [78]. 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 [4]. 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 [88]. 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%

[49]. Kết quả các nghiên cứu trên đều có độ nhạy cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do bệnh nhân của các nghiên cứu này ở giai đoạn muộn nhiều, nồng độ các dấu ấn sinh học đã tăng cao hơn điểm cắt ở nhiều bệnh nhân, còn bệnh nhân UTBMBT trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn ở giai đoạn sớm của bệnh (FIGO I, II) có nồng độ CA125 và HE4 chưa tăng qua điểm cắt nên có số lượng bệnh nhân UTBMBT âm tính giả nhiều. Tuy nhiên các nghiên cứu trên cũng đã cho thấy cho thấy chỉ số ROMA có độ nhạy cao hơn CA 125 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% [4]. Trong nghiên cứu của tác giả Võ Thanh Nhân thực hiện năm 2012 trên 31 bệnh nhân được chẩn đoán có khối u buồng trứng được nhập viện tại Bệnh viện Ung bướu Thành Phố Hồ Chí Minh với điểm cắt HE4 được xem là dương tính khi nồng độ trên 70 pmol/l (phụ nữ còn kinh) và trên

140 pmol/l (phụ nữ chưa mãn kinh) cũng ghi nhận độ đặc hiệu là 82,35%, tuy nhiên độ nhạy của HE4 là 92,86% cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi do mẫu ung thư trong nghiên cứu này hầu hết ở giai đoạn muộn có nồng độ HE4 tăng cao, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự kết hợp CA125 và HE4 trong ROMA có ý nghĩa trong việc chẩn đoán UTBMBT [13]. 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 [88]. 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 [89].

Nghiên cứu đoàn hệ của Francis Jacob và cộng sự năm 2011 trên 160 người bao gồm khỏe mạnh, bệnh lý lành tính, bướu giáp biên và UTBT được làm xét nghiệm HE4, CA125 bằng phương pháp ELISA; tác giả Yang với đề tài nghiên cứu năm 2013 trên 360 bệnh nhân đều ghi nhận HE4 có độ đặc hiệu cao hơn và cải thiện phát hiện UTBMBT giai đoạn sớm tốt hơn CA125 [60], [127]. Nhóm tác giả Quin Wang và cộng sự năm 2019 cũng đã tiến hành đề tài nghiên cứu giá trị lâm sàng của chỉ số HE4, CA125, CA72-4 và ROMA để chẩn đoán ung thư buồng trứng và dự đoán tái phát sau phẫu thuật. Đề tài thực hiện trên 97 bệnh nhân có khối u vùng chậu đã được lên lịch phẫu thuật và 33 phụ nữ khỏe mạnh. Nghiên cứu ghi nhận HE4 có độ đặc hiệu tốt nhất, ROMA có hiệu quả chẩn đoán tốt nhất trong số các dấu ấn sinh học này để

chẩn đoán ung thư buồng trứng [100]. Hầu hết các nghiên cứu trên đều cho thấy HE4 có độ đặc hiệu cao, tốt hơn CA 125 và ROMA trong chẩn đoán phân biệt UTBT và khối u lành.

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 CA 125, 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 CA 125, 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 [8]. Nghiên cứu của Elham O Hamed và cộng sự tại Đại Học Sohag, Ai Cập cũng cho thấy khi kết hợp HE4 và CA125 trong ROMA sẽ làm tăng độ nhạy và giá trị tiên đoán dương trong chẩn đoán UTBMBT [49]. Tác giả Grigorios

Kalapocharakos năm 2012 đã thực hiện nghiên cứu trên 312 bệnh nhân có khối u phần phụ được xét nghiệm HE4 và CA125 bằng phương pháp Elisa trước phẫu thuật. Ở nhóm phụ nữ mãn kinh, tác giả ghi nhận giá trị ROMA có diện tích dưới đường cong ROC cao nhất 0,94, cao hơn các chỉ số HE4 và CA125 đơn thuần có diện tích dưới đường cong là 0,91, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng HE4 là dấu ấn trước mổ có tiên lượng độc lập ở những bệnh nhân UTBT và ROMA được khuyến dùng để phân biệt ung thư và lành tính ở phụ nữ mãn kinh [77]. Nghiên cứu của Fake Li và cộng sự năm 2012 dựa trên tổng hợp dữ liệu được lấy từ 11 nghiên cứu ghi nhận độ nhạy ROMA cao hơn HE4, độ đặc hiệu HE4 cao hơn ROMA và CA125. Tác giả cũng đưa ra kết luận ROMA rất hữu ích để phân biệt ung thư biểu mô buồng trứng 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 biểu mô buồng trứng để thay thế CA125, nhưng việc sử dụng nó đòi hỏi phải nghiên cứu thêm [53].

Tại Nhật Bản, từ năm 2012 đến 2013, tác giả Hiroyuki Fujiwara và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên phụ nữ Nhật với chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng tít I và II. Tác giả 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 tít II, HE4 và ROMA được ghi nhận có giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng tít I tốt hơn so với việc đánh giá nồng độ CA125 riêng lẻ. 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 [69]. Nghiên cứu của Bjorg Kristjansdottir và cộng sự từ 2001 đến 2010 tại Bệnh viện Đại học Sahlgrenska, Thụy Điển và nghiên cứu của Sandri và cộng sự thực hiện đề tài nghiên cứu năm 2013 nhằm tìm ra giá trị của HE4, CA125 và ROMA trên phụ nữ có khối u vùng chậu, kết quả xét nghiệm được so sánh với kết quả giải phẫu bệnh cũng cho kết quả tương tự [35], [107]. Các nghiên cứu của các tác giả Cesare Romagnolo thực hiện năm

2016 trên 387 bệnh nhân với 387 bệnh nhân, tác giả Anita Chudecka Glaz tại Ba Lan năm 2016 tiến hành trên 413 bệnh nhân, tác giả Lei Zhang, Vicent Dochez với hai nghiên cứu năm 2019 đều cho kết luận ROMA có giá trị chẩn đoán tốt để phân biệt UTBT với các bệnh lành tính, HE4 và ROMA hiệu quả hơn CA125 trong việc chẩn đoán UTBT giai đoạn đầu [26], [40], [83], [122]. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy sự kết hợp hai dấu ấn sinh học CA125 và HE4 trong ROMA sẽ làm tăng hiệu quả trong chẩn đoán UTBT.

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 [8], [60], [79], [120], [130]. 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 [8]. Hay đề tài của tác giả Tô Thị Thục Trang với 1300 bệnh nhân, trong đó chỉ có 73 trường hợp ung thư buồng trứng và 1217 bệnh nhân u lành [17]. Bên cạnh đó, tác giả Tô Thị Thục Trang 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. U buồng trứng giáp biên ác là một nhóm các tổn thương không đồng nhất được đặc trưng mô học bởi sự tăng sinh không điển hình tế bào biểu mô nhưng không có sự xâm nhập lớp mô đệm. Đặc tính của loại u giáp biên này khác với ung thư biểu mô buồng trứng có phân độ Grade thấp và nó được xem như là một thực thể lâm

sàng riêng biệt. CA125 không phải là một xét nghiệm hữu ích trong việc phát hiện u buồng trứng giáp biên ác [23].

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 [130].

Bảng 4.1. Bảng so sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của CA125, HE4 và ROMA

Tác giả	CA125		HE4		ROMA	
	SS (%)	SP (%)	SS (%)	SP (%)	SS (%)	SP (%)
Phạm Thị Diệu Hà	92,5	64,3	82,5	90	95	44,3
Tô Thị Thục Trang	67,1	91,5	80,8	97,3	72,6	93,9
Võ Văn Khoa	83,33	78,14	50,0	98,38	80,0	84,62
Moore R.C.	-	-	72,9	95,0	76,4	95
Karlsen M.A.	-	62,2	-	63,2	-	76,5
Sandri M.T	85,07	92,31	75,0	97,87	93,75	86,14
Elham O Hamed	90,0	95,0	83,3	85,0	96,7	80,0
Fake Li	77,0	78,0	80,95	94,0	86,0	84,0

Maria Lycke	92,0	80,0	72,0	92,0	91,0	77,0
Kyung Hee Han	65,7	80,3	35,2	96,6	66,7	86,8
Chúng tôi	66,67	66,76	40,2	95,95	73,04	61,62

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

4.3.1. CA125, HE4 với tuổi

Về môi trường 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 [70]. Còn trong nghiên cứu của tác giả Anurag Prakash thì kết luận không có mối liên hệ giữa nồng độ CA125 và tuổi ($p > 0,05$) [28].

4.3.2. CA125, HE4 với tình trạng kinh nguyệt

Có kinh sớm, mãn kinh muộn là yếu tố nguy cơ tăng khả năng mắc UTBT. Về mặt lý thuyết, bề mặt biểu mô của buồng trứng liên tục quá trình bị tổn thương – rụng trứng và sửa chữa – làm sẹo. Quá trình này làm tăng khả năng phát sinh đột biến gen dẫn đến xuất hiện ung thư. Trong thời gian mang

thai và cho con bú thì quá trình này bị ngưng lại, yếu tố này được cho là giảm nguy cơ mắc bệnh.

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 CA125 với tình trạng kinh nguyệt của 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. Điều này có thể do sự phân bố bệnh nhân UTBMBT ở hai nhóm còn kinh, mãn kinh gần bằng nhau và bệnh nhân có độ tuổi vừa mãn kinh chiếm số lượng lớn dẫn đến sự ảnh hưởng của kinh nguyệt đến nồng độ CA125, HE4 chưa rõ ràng. 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 [121]. 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 ($n = 2168$) và tiền mãn kinh ($n = 325$) (36,46 so với 24,04 pmol/L, $Z = -14,41$, $p < 0,001$). 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 ($Z = -0,43$, $p = 0,67$). Phân loại 95 trên mức HE4 là 44,63 pmol/L đối với phụ nữ tiền mãn kinh, 78,17 pmol/L đối với phụ nữ sau mãn kinh và 73,3 pmol/L đối với tất cả phụ nữ. Trong nhóm sau khi mãn kinh, HE4 tham chiếu phạm vi là 13,15 đến 47,31, 14,31 đến 58,04, 17,06 đến 73,51, 24,50 đến 115,25 và 35,71 đến 212,37 pmol/L cho các nhóm tuổi khác nhau từ bốn mươi chia theo thập kỷ. Tác giả kết luận rằng tình trạng tuổi, mãn kinh là 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 [70]. Trong nghiên cứu này, sự phân bố bệnh không đều giữa hai nhóm kinh nguyệt, có đến 84,8% bệnh nhân của mẫu nghiên cứu ở nhóm mãn kinh, trong đó 43,9% bệnh nhân u buồng trứng mãn kinh hơn 10 năm, thời gian mãn kinh lâu sẽ làm ảnh hưởng rõ rệt đến việc thay đổi nồng độ CA125 và HE4 trên bệnh nhân.

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

Chẩn đoán giai đoạn bệnh của ung thư nói chung và của ung thư biểu mô buồng trứng nói riêng là hết sức quan trọng. Bởi lẽ việc xác định chính xác giai đoạn bệnh sẽ quyết định phương pháp điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh. Chúng ta khó có thể tiến hành phẫu thuật cắt u cho những trường hợp bệnh nhân đã ở giai đoạn IV hoặc ngược lại, không thể không phẫu thuật cho bệnh nhân ở giai đoạn sớm. Việc xác định giai đoạn bệnh được dựa trên việc xác định chính xác các tiêu chuẩn về u nguyên phát, hạch vùng và di căn xa. Muốn xác định chính xác các yếu tố này, ngoài các dữ liệu lâm sàng còn cần tới các dữ kiện cận lâm sàng khác (siêu âm, chụp cắt lớp ổ bụng, ngực, sọ não, PET scan, PET MRI, sinh thiết hạch, sinh thiết mạc nối,...). Tuy nhiên, trên thực tế, chúng ta rất khó đánh giá chính xác các yếu tố này theo tiêu chuẩn phân loại giai đoạn lâm sàng của TCYTTG và FIGO vì những lí do từ phía người bệnh (không đủ tiền để chi trả các xét nghiệm khá đắt so với thu nhập của họ hoặc không đồng ý xét nghiệm...) hoặc lí do của y tế (không đủ trang thiết bị để xét nghiệm như máy chụp cắt lớp, máy PET Scan hay PET MRI, chụp xạ hình xương...). Như vậy, có nhiều trường hợp chúng ta buộc phải chấp nhận thực tế với những gì trong tay để quyết định điều trị và/hoặc đánh giá tiên lượng bệnh. Chính từ những lí do thực tế này, nếu chúng ta có thêm một phương pháp để phối hợp đánh giá được giai đoạn bệnh chính xác thì thật hoàn hảo.

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. Nồng độ của CA125 trong nghiên cứu của tác giả có các giá trị trung bình tương ứng là $305,8 \pm 284,61$ U/ml ở giai đoạn I, $544,7 \pm 473,62$ U/ml ở giai đoạn II, $1472,2 \pm 14,48$ U/ml ở giai đoạn III, $3642,4 \pm 3880,53$ U/ml ở giai đoạn IV. Nồng độ HE4 có các giá trị tương ứng là $217 \pm 196,67$ pmol/l ở giai đoạn I, $308,2 \pm 152,47$ pmol/l ở giai đoạn II, $769,7 \pm 608,36$ pmol/l ở giai đoạn III, $1031,9 \pm 875,60$ pmol/l ở giai đoạn IV. Kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy giá trị CA125 và HE4 tăng dần theo giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng muộn thì giá trị CA125 và HE4 càng cao [4].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Qiao trên 952 trường hợp bệnh nhân ung thư buồng trứng nhập viện tại Khoa Ung thư Phụ khoa, Bệnh viện Ung thư Đại học Phúc Đán Thượng Hải từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 1 năm 2019 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 ($p = 0,03$, $p = 0,01$ tương ứng). Hơn nữa, hệ thống Figo càng cao thì mức CA125 và HE4 càng cao [98].

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 ($p = 0,001$) [132].

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 ($p = 0,1$) [47]. Sự khác biệt này có thể do số lượng mẫu trong nghiên cứu của tác giả nhỏ, chỉ có 14 bệnh nhân ung thư buồng trứng và khi phân độ giai đoạn bệnh thì có 12 bệnh nhân ở giai đoạn 1 và chỉ có 2 bệnh nhân ở giai đoạn 2, không có giai đoạn 3 và giai đoạn 4, do đó chưa phản ánh đầy đủ sự thay đổi nồng độ của CA125 trong các giai đoạn bệnh của ung thư buồng trứng.

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

Trên thực tế lâm sàng, các bác sĩ dựa vào phân độ mô học của khối u và các yếu tố khác như giai đoạn ung thư, tuổi của bệnh nhân, tình trạng sức khỏe nói chung để xây dựng kế hoạch điều trị và xác định tiên lượng bệnh (khả năng phục hồi hoặc tái phát). Nhìn chung, phân độ càng thấp tiên lượng càng tốt, phân độ càng cao thì khối u càng phát triển, lan rộng nhanh hơn và cần điều trị ngay lập tức hoặc tích cực hơn [20].

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 Cambruzzi 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 [47]. 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 [28].

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 $> 95\%$ [118].

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 ($p < 0,05$) [22]. Tương tự, tác giả Eleftheria Kalogera cũng ghi nhận nồng độ HE4 cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có có đường kính khối > 2 cm ($n = 37$) so với những bệnh nhân có có đường kính khối $u \leq 2$ cm ($n = 17$). Nghiên cứu đã đưa ra kết luận nồng độ HE4 có mối tương quan tốt với kích thước khối u ($p = 0,002$) [48].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của tác giả Eduardo Cambruzzi 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 [28], [47]. Sự khác biệt là do mẫu trong nghiên cứu của các tác giả tương đối nhỏ, số bệnh nhân ung thư ít, hầu hết có đặc điểm là kích thước khối ung thư nhỏ nhưng có phân độ mô học kém nên nồng độ CA125 ở những trường hợp này tăng cao. Trong khi đó, nồng độ CA125 lại không tăng ở các ở các bệnh nhân u lành có kích thước khối u lớn.

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

Hiện nay, ngay cả ở nước phát triển cũng có nhiều bệnh nhân ung thư khi đến khám bệnh đã ở giai đoạn muộn sau khi đã được điều trị bằng các phương pháp tại chỗ như phẫu thuật, xạ trị, các ổ di căn vẫn tồn tại và hoàn toàn cần được điều trị bằng phương pháp toàn thân (hóa trị). Các thuốc hóa chất có tác dụng hầu hết các loại tế bào u. Tuy nhiên việc sử dụng hóa chất với liều lượng như thế nào, trong thời gian bao lâu, khi nào thì kết thúc quá trình điều trị và khi nào điều trị lại luôn là câu hỏi thường trực trong đầu mỗi nhà ung thư học trước mỗi bệnh nhân của mình. Với các ung thư biểu mô buồng trứng, người ta đã biết một cách khái quát về liều, loại thuốc, khả năng

đáp ứng điều trị song trên thực tế, mỗi người bệnh là một cá thể rất riêng biệt, nhiều khi không hẳn đã tuân theo các quy luật chúng ta đã biết. Chính vì thế, để theo dõi kết quả sau điều trị bệnh nhân UTBT, người ta sử dụng các phương pháp khám lâm sàng, siêu âm, chụp CT, PET scan....thậm chí mổ lại. Trên lâm sàng, để có thể phát hiện được u, kích thước u phải có từ 10^9 - 10^{10} tế bào, nếu nhỏ hơn chúng ta không thể phát hiện được. Như vậy, với các ổ nguyên phát hay ổ di căn nhỏ, chúng ta hầu như không thể phát hiện được. Vì thế, việc tìm ra một phương pháp giúp đánh giá sau điều trị UTBT là một việc hết sức cần thiết, trong đó có việc theo dõi nồng độ CA125 và HE4 trong máu sau phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy nồng độ trung bình CA125 tăng cao trước khi phẫu thuật và 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 và giảm thấp dần trở về bình thường ngay sau phẫu thuật 1 tháng.

Rõ ràng là nồng độ trung bình của CA125 và HE4 giảm sau phẫu thuật và sau các lần điều trị hóa chất. Lý do cơ bản của sự giảm nồng độ này là do bệnh nhân đã được cắt bỏ khối u buồng trứng. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở việc cắt khối u mà còn phải tiếp tục điều trị hóa trị liệu nhằm tiêu diệt hết các tế bào ung thư buồng trứng còn sót lại và củng cố kết quả của phẫu thuật. 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 [75]. 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 [126]. Tác giả Claire Thompson cũng đã nghiên cứu mẫu máu tĩnh mạch trước mổ và sau mổ nối tiếp vào các thời điểm 4, 8, 24, 48, 72, 96 và 120 giờ được lấy từ 10 bệnh nhân được phẫu thuật UTBT. Kết quả ghi nhận: 80% bệnh nhân có tăng HE4 huyết thanh trước phẫu thuật đã giảm nồng độ HE4 huyết thanh trong 4 giờ đầu và hơn 88% trong vòng 5 ngày sau phẫu thuật. Nồng độ HE4 thấp duy trì sau phẫu thuật có thể là một chỉ số hữu ích cho thấy sự đáp ứng điều trị. Sự tăng nồng độ HE4 huyết thanh có thể gợi ý bệnh vẫn còn đang tiếp diễn [41]. Anita Chudecka-Głaz và cộng sự cũng đã khẳng định HE4 có thể là một yếu tố tiên lượng độc lập của đáp ứng điều trị. Các phép đo HE4 được thực hiện trong quá trình điều trị đầu tiên của ung thư buồng trứng có thể có ý nghĩa tiên lượng tái phát UTBT trong quá trình điều trị [26].

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 [27].

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, trong số 57 bệnh nhân theo dõi sau phẫu thuật 12 tháng có 54 bệnh nhân không tái phát và 3 bệnh nhân mãn kinh có tình trạng tái phát u. Ở 54 bệnh nhân không tái phát u trong vòng 12 tháng sau phẫu thuật, qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận không có tình trạng tăng nồng độ CA125 và HE4. Trong khi đó, ở 3 trường hợp có tái phát thì 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 [50], [68]. 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 [50].

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 [112]. 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 [24].

Tác giả Manganaro và cộng sự đã tiến hành thực hiện đề tài nghiên cứu hồi cứu “Mức HE4 huyết thanh kết hợp với hình ảnh CE CT cải thiện việc quản lý và theo dõi phụ nữ bị ung thư biểu mô buồng trứng” với mục đích đánh giá giá trị của HE4 trong tái phát trên 21 bệnh nhân có UTBMBT. Kết quả ghi nhận sự gia tăng nồng độ HE4 (>150 pmol/l) được ghi nhận ở 22%,

78% và 89% bệnh nhân sau phẫu thuật (1-3 tháng, 4-6 tháng và 7-10 tháng sau phẫu thuật). Chỉ có 44% bệnh nhân tái phát có nồng độ CA125 >35 U/ml từ 7-10 tháng sau phẫu thuật và cho thấy 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 [87].

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 107 pmol/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 [59]. 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 [68].

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ môn Giải phẫu học – Đại học Y Dược TPHCM (2002), “Cơ quan sinh dục nữ”, *Bài giảng Giải phẫu học*, 2, phần IV, Nhà xuất bản Y học TPHCM, tr. 220-222
2. Nguyễn Khánh Dương, Lê Quang Vinh, Lê Trung Thọ (2012), “Tìm hiểu mối liên quan giữa một số đặc điểm hình thái với nồng độ CA125 huyết thanh của ung thư biểu mô buồng trứng được phẫu thuật tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương”, *Y học thực hành*, 837(8), tr. 56-59.
3. Nguyễn Bá Đức (2001), Các phương pháp điều trị ung thư hiện nay, Nhà xuất bản Y học TPHCM, 5(4), tr. 10-17.
4. Phạm Thị Diệu Hà (2012), *Nhận xét giá trị của chất chỉ điểm u CA125 và HE4 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng*, Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Phạm Thị Diệu Hà (2021), *Nghiên cứu giá trị của chất chỉ điểm u CA125 và HE4 trong chẩn đoán giai đoạn và theo dõi điều trị bệnh ung thư buồng trứng*, Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Chấn Hùng (2004), “Dịch tễ học ung thư”, *Ung thư học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học TPHCM, tr. 15-20.
7. Đào Châu Kha, Nguyễn Đức Bảo, Phạm Văn Bùng (2006), “Khảo sát giá trị của CA125 trong theo dõi carcinom buồng trứng”, *Tạp chí Y học TPHCM*, 1(4), tr. 468-475.
8. Võ Văn Khoa, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018), “Nghiên cứu giá trị của HE4, CA125, thuật toán nguy cơ ác tính buồng trứng (Roma) trong chẩn đoán trước mổ ung thư buồng trứng”, *Tạp chí Phụ sản*, 16(2), tr. 79-85.

9. Nguyễn Văn Kinh, Nguyễn Tuấn Anh (2015), *Sinh học phân tử ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
10. Trần Thị Tuyết Lan (2004), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng, mô bệnh học ung thư buồng trứng nguyên phát tại bệnh viện phụ sản Trung ương 2001-2004*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Phạm Đình Lự (2008), “Sinh lý sinh sản nữ”, *Sinh lý học Y khoa*, Nhà xuất bản Y học TP HCM, 2, chương IX, tr. 145-161.
12. Tôn Thất Ngọc (2012), *Nghiên cứu nồng độ của CA125, HE4 và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư buồng trứng*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
13. Võ Thanh Nhân (2012), “Vai trò HE4 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng”, *Sức khỏe sinh sản*, 4, tr. 35-41.
14. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Huỳnh Thị Thu Thủy và CS (2002), “Chẩn đoán và điều trị khối u buồng trứng tại bệnh viện Từ Dũ năm 2001” *Nội san Sản Phụ khoa. Hội Sản phụ khoa Việt Nam. Số đặc biệt nhân Hội nghị toàn quốc Hội phụ sản Việt Nam khóa 9, kỳ họp thứ 5*, tr. 73-85
15. Vũ Bá Quyết (2010), *Nghiên cứu giá trị của CA125 trong chẩn đoán giai đoạn và theo dõi giai đoạn điều trị bệnh ung thư biểu mô buồng trứng*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
16. Đỗ Văn Tâm (2016), *Nghiên cứu giá trị của HE4, CA125 và ROMA trong dự báo ác tính khối u buồng trứng*, Luận án bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
17. Tô Thị Thục Trang (2014), *Giá trị của HE4 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng tại bệnh viện Từ Dũ*, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa cấp II chuyên ngành Sản phụ khoa, Trường Đại học Y Dược TP HCM.

18. Lê Xuân Trường (2015) “Giới thiệu một số chỉ dấu ung thư”, *Hóa sinh lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học TP HCM, Chương VIII, tr. 262-267.

TIẾNG ANH

19. A.D.A.M. Medical Encyclopedia (2018), “CA-125 blood test”,
<https://medlineplus.gov/ency/article/007217.htm>
20. AJCC Cancer Staging Handbook (2010), *Ovarian cancer*, From the AJCC Cancer Staging Manual, Edge, 7th ed, XIV,730p, 130 illus, Softcover, ISBN:978-0-387-88442-4.
21. Akl MR, Nagpal P, Ayoub N, et al (2015), “Molecular and clinical profiles of syndecan-1 in solid and hematological cancer for prognosis and precision medicine”, *Oncotarget*, 6, pp. 28693–28715.
22. Ali Ayhan, Suleyman Guven, Emine Seda Guvendag Guven, Turkan Kucukali (2007), “Is there a correlation between tumor marker panel and tumor size and histopathology in well staged patients with borderline ovarian tumors?”, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86(4), pp. 484 - 490.
23. American Cancer Society (2018), “Ovarian Cancer Tests”.
<https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer.html>.
24. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG (2010), “HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer”, *Tumour Biol*, 31, pp. 113-119.
25. Angioli R, Capriglione, Aloisi A, et al (2014), “Can HE4 predict platinum response during first-line chemotherapy in ovariancancer”, *Tumour Biol*, 35, pp. 7009–7015.
26. Anita Chudecka-Głaz, Aneta Cymbaluk-Płoska, Jolanta Jastrzębska (2016), “Can ROMA algorithm stratify ovarian tumor patients better when being based on specific age ranges instead of the premenopausal and postmenopausal status?”, *Tumour Biol*, 37(7), pp. 8879–8887.

27. Ann-Lisbeth Liest,¹ Ahmed Shaker Omran,² Rasmus Mikiver,³ et al (2020), “Prospective study of the role of HE4 and CA125 in treatment and follow-up in ovarian cancer patients”, *Obstet Gynecol Int J*, 11(3):185–190.
28. Anurag Prakash, Hema Pant, Ruchee Khandelwal, Surbhi Pandey (2019), “Correlation of serum CA-125 with histopathological findings in ovarian tumors”, *Original Article*, 4(2), pp. 81-85
29. Archana R. Simmons, Keith Baggerly, Robert C. Bast, Jr (2013), “The Emerging Role of HE4 in the Evaluation of Advanced Epithelial Ovarian and Endometrial Carcinomas”, *Oncology*, 27(6), pp. 548–556.
30. Bast RC, Klug TL, St John E, et al (1983), “A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer”, *N Engl J Med*, 309, pp. 883-887.
31. Bast RC, Xu FJ, Yu YH, et al (1998), “CA125: the past and the future”, *Int J Biol Markers*, 13(4), pp. 179-187.
32. Berry NB, Cho YM, Harrington MA, et al. (2004), “Transcriptional targeting in ovarian cancer cells using the human epididymis protein 4 promoter”, *Gynecol Oncol*, 92, pp. 896–904.
33. Bingle L, Cross SS, et al (2006), “WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung”, *Respir Res*, 7(61).
34. Bingle L, Singleton V, Bingle CD (2002), “The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms”, *Oncogene*, 21, pp. 2768–2773.
35. Björg Kristjansdottir, Kristina Levan, Karolina Partheen, Karin Sundfeldt (2013), “Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in

- type I and type II epithelial ovarian cancer”, *Published by Elsevier Inc*, pp. 24-46.
36. Bjorge T, Lie AK, Hovig E (2004), “BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study”, *Br J Cancer*, 91, pp. 1829–1834.
 37. Boivin M, Lane D, Piché A, Rancourt C (2009), "CA125 (MUC16) tumor antigen selectively modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis", *Gynecologic Oncology*, 115(3), pp. 407–413.
 38. Bou-Gharios G, Ponticos M, Rajkumar V, et al. (2004), “Extra-cellular matrix in vascular networks”, *Cell Prolif*, 37, pp. 207–220.
 39. Cathcart J, Pulkoski-Gross A, Cao J (2015), “Targeting matrix metalloproteinases in cancer: bringing new life to old ideas”, *Genes Dis*, 2, pp. 26–34.
 40. Cesare Romagnolo , Antonette E Leon, Aline S C Fabricio (2016), “HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study”, *Gynecol Oncol*, 141(2), pp. 303-311.
 41. Claire Thompson , Waseem Kamran, Lucy Dockrell (2018), “The Clearance of Serum Human Epididymis Protein 4 Following Primary Cytoreductive Surgery for Ovarian Carcinoma”, *Int J Gynecol Cancer*, 28(6), pp. 1066-1072.
 42. Colombo N, Lorusso D, Scollo P (2017), “Impact of recurrence of ovarian cancer on quality of life and outlook for the future”, *Int. J. Gynecol*, 27, 1134–1140.
 43. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, Welch WR, Titus LJ (2016), “The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective

- Case-Control Study in Two US States”, *Epidemiology*, 27(3), pp. 334-46.
44. Cross SS, Lippitt J, Hollingsbury F, et al. (2008), “Expression of beta-dystroglycan is reduced or absent in many human carcinomas”, *Histopathology*, 53, pp. 561–566.
 45. Dabkeviciene D, Sasnauskiene A, Leman E, et al. (2012), “MTHPC-mediated photodynamic treatment up-regulates the cytokines VEGF and IL-1alpha”, *Photochem Photobiol*, 88, pp. 432–439.
 44. Duperret EK, Dahal A, Ridky T (2015), “Focal-adhesion-independent integrin- α v regulation of FAK and c-Myc is necessary for 3D skin formation and tumor invasion”, *J Cell Sci*, 128, pp. 3997–4013.
 47. Eduardo Cambruzzi, Rosane de Lima, et al. (2014), “The relationship between serum levels of CA125 and the degree of differentiation in ovarian neoplasms”, *J. Bras. Patol. Med. Lab*, 50(1), pp. 20-25.
 48. Eleftheria Kalogera, Nathalie Scholler, Cecelia Powless (2011), “Correlation of Serum HE4 with Tumor Size and Myometrial Invasion in Endometrial Cancer”, *Gynecol Oncol*, 124(2), pp. 270–275.
 49. Elham O Hamed, Hydi Ahmed, Osama B Sedeek, et al (2013), “Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response”, *Diagnostic Pathology*, pp. 146-173
 50. Elisa Piovano, Lorenza Attamante, Chiara Macchi (2014), “The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review”, *Int J Gynecol Cancer*, 24(8), pp.1359-65.
 51. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al (2019), “Serum CA125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors”, *Gynecol Oncol*, 78, pp. 16–20.

52. Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. (2011) “Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases”, *Clin Chem*, 57, pp. 1534-1544.
53. Fake li , Ruxiu Tie, Kai Chang, Feng Wang, et al (2012), “Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and ca125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis”, *BMC cancer*,12, pp. 258.
54. Fathalla MF (1971), “Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia?”, *Lancet*, 2, pp. 163.
55. Fenoglio CM, Richard RM (1995), “Common epithelial ovarian tumors”, *In Sciarra: Gynecol and Obstetrics*, 1, pp. 34.
56. FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics (1971): *Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand*, 50, pp. 1-7.
57. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, et al. (2006), “Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses”, *Mol Cell Endocrinol*, 247, pp. 4–21.
58. Fox H, Wells M (2003), *Ovarian tumours: classification, histogenesis and aetiology. In: Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*, Edited by H Fox and M Wells, Fifth Edition, Churchill Livingstone, pp. 639-712.

59. Francesco Plotti, Federica Guzzo, Teresa Schirò, et al. (2019), "Role of human epididymis protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA125 negative ovarian cancer patients", *Int J Gynecol Cancer*.
60. Francis Jacob, Mara Meier, et al. (2011), "No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor marker in a clinical setting", *Gynecologic Oncology*, 121, pp. 487-491.
61. Fujirebio Diagnostics Inc. (2011), *CA 125 II – Cancer Antigen 125*, Distributed by Roche Diagnostics.
62. Fujirebio Diagnostics Inc. (2011), *HE4 – Human epididymal protein*, Distributed by Roche Diagnostics.
63. Galgano MT, Hampton GM (2006), "Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues", *Mod Pathol*, 19, pp.847-853.
64. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.34002>, ngày 09/5/2020.
65. GLOBOCAN 2018. Global Cancer Observatory. <http://gco.iarc.fr/pdfs.semanticscholar.org/17c5/6233f2de1692f4b542db46bfec48e8090084.pdf>, ngày 07/6/2019.
66. Grades and Types of Ovarian Cancer. <https://www.cancersupportcommunity.org/article/grades-and-types-ovarian-cancer>, ngày 17/8/2019.
67. Gubbels JA, Belisle J, Onda M, et al. (2006), "Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors", *Molecular Cancer*, 5(1), pp. 50.

68. Hanyu Cao , Di You , Zhu Lan , et al. (2018), “Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies”, *Expert Rev Mol Diagn*, 18(4), pp. 371-383.
69. Hiroyuki Fujiwara, Mitsuaki Suzuki, Nobuhiro Takeshima, et al. (2015) “Evaluation of Human Epididymis protein 4 (HE4) and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women”, *Tumor biology*, 36 (2), pp. 1045-1053.
70. Hong-Yan Cheng, Lin Zeng , Xue Ye , et al (2020), “Age and menopausal status are important factors influencing the serum human epididymis secretory protein 4 level: a prospective cross-sectional study in healthy Chinese people”, *Chin Med J (Engl)*, 133(11), pp.1285-1291.
71. J.W.McMichael, A.Roghanian, L.Jiang, et al. (2005), “The antimicrobial antiproteinase elafin binds to lipopolysaccharide and modulates macrophage reponses”, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*, 32, pp. 443-452.
72. Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinskas JG(1988), “The distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and non pregnant women”, *Br J Obstet Gynaecol*, 95, pp. 1190-1194.
73. Jia MM, Deng J, Cheng XL, Yan Z, Li QC, Xing YY, et al. (2017), “Diagnostic accuracy of urine he4 in patients with ovarian cancer: a meta-analysis”, *Oncotarget*; 8, 9660–71.
74. Jiiger W, Meier C, Wildt L, Saverlrei W, Lang N (1988), “CA 125 serum concentrations during the menstrual cycle”, *Fertil Steril*, 50, pp. 223-227.
75. John.RL. (1995), “Second look laparotomy and other reoperation for ovarian cancer”, *Sciarra: Gynecology and Obstetrics*, pp. 1-14

76. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB(1983), “Tissue distribution of a coelomic epithelium- related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125”, *Int J Gynecol Pathol*, 2, pp. 275-285.
77. Kalapothalagos G. and Ascitto C. (2012), “High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer”, *Journal of Ovarian Research*, 5, pp. 2215-2220.
78. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, et al. (2012), “Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass”, *Gynecol Oncol*, 127, pp. 379-383.
79. Kyung Hee Han , Noh Hyun Park , Jin Ju Kim (2019), “The power of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm considering menopausal status: a comparison with CA 125 and HE4”, *Gynecol Oncol*, 30(6). pp. 6-17
80. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et. (2013), “Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Ann Oncol*, pp.24.
81. Lee K.R, F.A.Tavassoli, J.Pratt (2003), “Tumors of the ovary and peritoneum. Pathology and genetics of the tumors of the breast and the female genital organs”. *IARC Press, Lyon*; pp. 114-145.
82. Lee S, Choi S, Lee Y, et al. (2017), “Role of human epididymis protein 4 in chemoresistance and prognosis of epithelial ovarian cancer”, *J Obstet Gynaecol Res*, 43, pp. 220–227.

83. Lei Zhang, Ying Chen, KeWang (2019), "Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis", *Current Problems in Cancer*, 43 (2), pp. 135-144.
84. Liao W-Y, Ho C C, Hou H H, et al. (2015), "Heparin co-factor II enhances cell motility and promotes metastasis in non-small cell lung cancer", *J Pathol*, 235, pp. 50-64.
85. Li J, Chen H, Curcuru JR, Patel S, Johns TO, Patel D, Qian H, Jiang SW (2017), "Serum HE4 Level as a Biomarker to Predict the Recurrence of Gynecologic Cancers" ,*Curr Drug Targets*, 18(10):1158-1164
86. Löffek S, Zigrino P, Anwald B, et al. (2005), "High invasive melanoma cells induce matrix metalloproteinase-1 synthesis in fibroblasts by interleukin-1alpha and basic fibroblast growth factor-mediated mechanisms", *J Invest Dermatol*, 124, pp. 638–643.
87. Manganaro L, Michienzi S, Vinci V, et al (2013), "Serum HE4 levels combined with CE CT imaging improve the management of monitoring women affected by epithelial ovarian cancer", *Oncol Rep*, 30:2481–2487.
88. Maria Lycke , Björg Kristjansdottir, Karin Sundfeldt (2018), "A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index", *Gynecol Oncol*, 151(1), pp. 159-165.
89. Moore R G and et al. (2008), "The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvis mass", *Gynecologic oncology*, 108 (2), pp. 402-408.
90. Moore RG, Hill EK, Horan T, et al. (2014), "HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth", *Sci Rep*, 4, pp. 3574.

91. Moore R.G, Jabre-Raughley, M. , Brown, A.K (2010), “Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass”, *Am J Obstet Gynecol*, pp.203: 228.
- 92 Mungenast F, Thalhammer T (2014), “Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer”, *Front Endocrinol*, 5, pp. 192.
93. Nagy B Jr, Krasznai ZT, Balla H, et al. (2012), “Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease”, *Ann Clin Biochem*, 49, pp. 377–380.
94. O'Neal RL, Nam KT, LaFleur P J, et al. (2013), “Human epididymis protein 4 is up-regulated in gastric and pancreatic adenocarcinomas”, *Hum Pathol*, 44, pp.734–742.
95. Park Y, Lee JH, Hong DJ, et al. (2011), “Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases”, *Clin Biochem*, 44, pp. 884–888.
96. Plotti, F. *et al.* (2012), “Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer?”, *Tumor Biol*, 4, 1–7.
97. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, et al. (2004), “Use os a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions”, *Chest*; 126(6), pp. 1757-63.

98. Qiao, Li Bachelor, Chen, et al, (2020), “Correlation analysis and clinical significance of CA125, HE4, DDI, and FDP in type II epithelial ovarian cancer”, *Observational study*, 99(49), pp.23329.
99. Qin Wang, Yuanyuan Wu, Hao Zhang (2019), “Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence”, *Clin Lab*, 65(4).
100. Ramus SJ, Kartsonaki C, Gayther SA, Pharoah PD, Sinilnikova OM, Beesley J, et al. (2011), “Genetic Variation at 9p22.2 and Ovarian Cancer Risk for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers”. *J Natl Cancer Inst*, 103(2), pp. 105-116
101. Ribeiro JR, Freiman RN (2014), “Estrogen signaling crosstalk: implications for endocrine resistance in ovarian cancer”, *J Steroid Biochem Mol Biol*,143, pp. 160–173.
102. Ribeiro JR, Gaudet HM, Kahn M, et al. (2018), “Human epididymis protein 4 promotes events associated with metastatic ovarian cancer via regulation of the extracellular matrix”, *Front Oncol*, 7, pp. 332 .
103. Roberto Montera, Francesco Plotti, Ludovico Muzii, et al. (2012), “ Does HE4 have a role in the recurrence of ovarian cancer?”, *Journal of Clinical Oncology*, 30 (15).
104. Ronny Drapkin (2005), “Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas”, *Cancer Res*, 65 (6), pp. 2162-2169.
105. Rustin G, Nelstrop A.E, Tuxen M.K, et.al (1996), “Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: A north thames ovary group study”, *Ann. Oncol*, 7, 361–364.
106. Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. (2007), “Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play

- important roles in feto-maternal tolerance”, *Semin Immunopathol*, 29, pp. 115–122.
107. Sandri M.T, Bottari F, Franchi D, et al. (2013), “Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: Correlation with pathological outcome”, *Gynecologic Oncology*, 128, pp. 233-238.
 108. Seelenmeyer C, Wegehingel S, Lechner J, Nickel W (2003), “The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin -1”, *J Cell Sci*, 116 (7), pp. 1305-1318.
 109. Seki K, Kikuchi Y, Uesato T, et al. (1986), “Increased serum CA 125 levels during the first trimester of pregnancy”, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 65 (6), pp. 583-585.
 110. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et.al. (2021), “Cancer Statistics” , *CA Cancer J Clin*, 71 (1), pp. 7-33.
 111. Stanam A, Corley G, Homan L, et al. (2016), “Interleukin-1 blockade overcomes erlotinib resistance in head and neck squamous cell carcinoma”, *Oncotarget*, 7(46), pp. 76087–76100.
 112. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, et al. (2016), “Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer”, *Oncol Lett*, 11, pp. 3967-3974.
 113. Stephen A. Cannistra (2004), “Cancer of the Ovary”, *N Engl J Med*; 351, pp. 2519-2529.
 114. Susan Aldridge, et al. (2006), “Age is a factor in ovarian cancer survival”, *British Journal of cancer*, 12, pp. 189-191.
 115. Szymon Piatek, Grzegorz Panek, Zbigniew Lewandowski, et al (2020), “Rising serum CA-125 levels within the normal range is strongly

- associated recurrence risk and survival of ovarian cancer”, *Journal of Ovarian Research*, 13(102).
116. Talbot RW, Nagorney DM, Pemberton JH, et al (1989), “Comparison of portal and peripheral blood levels of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA125 tumor associated antigens in patients with colorectal and pancreatic cancer”, *Cancer Res*, 49, pp. 542-543.
 117. Thériault C, Pinard M, Comamala M, Migneault M, Beaudin J, Matte I, Boivin M, Piché A, Rancourt C (2011), "MUC16 (CA125) regulates epithelial ovarian cancer cell growth, tumorigenesis and metastasis", *Gynecologic Oncology*, 121(3), pp. 434–443.
 118. Thomas L. Clinical laboratory diagnostics (1998), *Use and assesment of clinical laboratory results*, TH-Book, Frankfurt/ main, Germany, pp. 949-952.
 119. Tyvette S. Hilliard (2018), “The Impact of Mesothelin in the Ovarian Cancer Tumor Microenvironment”, *Cancers*,10(9), pp.277.
 120. Van Gorp T, Cadron I , Despierre E , et al. (2011), “HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm”, *British Journal of Cancer*, 104, pp. 863–870.
 121. Vincent Dochez, Hélène Caillon, Edouard Vaucel, et al. (2019), “Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review”, *J Ovarian Res*, 12, pp. 28
 122. Vincent Dochez, Mélanie Randet, Céline Renaudeau (2019), “Efficacy of HE4, CA125, Risk of Malignancy Index and Risk of Ovarian Malignancy Index to Detect Ovarian Cancer in Women with Presumed Benign Ovarian Tumours: A Prospective, Multicentre Trial”, *J Clin Med*, 8(11), pp. 1784.

123. Vincent T.D, Samuel H, Steven A.R et al. (2005), “Ovarian cancer, Peritoneal carcinoma and Fallopian tube carcinoma”, *Principles and practice of oncology*, 32(4).
124. Wang H, Zhu L, Gao J, et al (2015), “Promotive role of recombinant HE4 protein in proliferation and carboplatin resistance in ovarian cancer cells”, *Oncol Rep*, 33, pp. 403–412.
125. Weintraub J, Bischof P, Tseng L, Redard M, Vassilakos P (1990), “CA 125 is an excretory product of human endometrial glands”, *Biol Reprod*, 42, pp. 721-726.
126. Xu CL, Yang YH, Wang HL (2010), “The value of serum human epididymis protein 4 epithelial in the diagnosis of ovarian cancer”, *Chinese Journal of Gynecology and Obstetrics*, 26, pp. 684–68 .
127. Yang Z, Luo Z, Zhao B, et al. (2013), “Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer”, *Oncology Letters*, 6, pp. 28-34.
128. Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO (2002), “Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene”, *Int J Cancer Apr*; 98(5), pp. 737-740.
129. Yin BW, Lloyd KO (2001), “Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16”, *J Biol Chem*, 276, pp. 27371–27375.
130. Young-Jae Lee, Yong-Man Kim, Ji-Sik Kang, et al. (2020), “Comparison of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm and cancer antigen 125 to discriminate between benign ovarian tumor and early-stage ovarian cancer according to imaging tumor subtypes”, *Oncol Lett*, 20(1), pp. 931–938.

131. Yuan C, Li R, Yan S, Kong B (2018), “Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer”, *Clin Chem Lab Med*, 56(7), pp. 4491-4500.
132. Zhijun Yang, Zhaoqin Luo, Bingbing Zhao, Wei Zhang (2013),” Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer”, *Oncol Lett*, 6(1), pp. 28–34.
133. Zhu L, Guo Q, Jin S, et al. (2016), “Analysis of the gene expression profile in response to human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer cells”, *Oncol Rep*, 36, pp. 1592–1604.
134. Zhu L, Zhuang H, Wang H, et al. (2015), “Over expression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis of ovarian cancer”, *Oncotarget*, 7, pp. 729–744.
135. Zhuang H, Hu Z, Tan M, et al. (2014), “Overexpression of Lewis y antigen promotes human epididymis protein 4-mediated invasion and metastasis of ovarian cancer cells”, *Biochimie*, 105, pp. 91–98.
136. Zhuang H, Tan M, Liu J, et al. (2014), “Human epididymis protein 4 in association with Annexin II promotes invasion and metastasis of ovarian cancer cells”, *Mol Cancer*, 13, pp. 1–14.
137. Zou S-L, Chang X-H, Ye X, et al. (2011), “Effect of human epididymis protein 4 gene silencing on the malignant phenotype in ovarian cancer”, *Chin Med J (Engl)*, 124, pp. 3133–3140.
138. Zurawski Jr VR, Knapp RC, et al. (1988), “An initial analysis of preoperative serum CA125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma”, *Gynecol Oncol*, 30, pp. 7-14.

139. Zweers A, Boever J, Serreyn R, Vandekerckhove D (1990), "Correlation between peripheral CA 125 levels and ovarian activity", *Fertil Steril*, 54, pp. 409-414.
140. Seiden MV (2012), "Gynecologic Malignancies", In Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18th ed.). McGraw-Hill

PHỤ LỤC 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. PHẠM HÀNH CHÁNH

1. Họ và tên:
2. Mã nhập viện:
3. Tuổi:
4. Địa chỉ:
5. Nghề nghiệp:
6. Tình trạng kinh nguyệt:

II. PHẦN CHUYÊN MÔN

4. Chẩn đoán lâm sàng:
5. Kết quả siêu âm bụng:
6. Kết quả xét nghiệm máu:

- Trước phẫu thuật:

+ CA125 (U/ml):

+ HE4 (pmol/l):

+ ROMA (%):

- Sau phẫu thuật 01 tháng:

+ CA125 (U/ml):

+ HE4 (pmol/l):

- Sau phẫu thuật 03 tháng:

+ CA125 (U/ml):

+ HE4 (pmol/l):

- Sau phẫu thuật 06 tháng:

+ CA125 (U/ml):

+ HE4 (pmol/l):

- Sau phẫu thuật 12 tháng:

+ CA125 (U/ml):

+ HE4 (pmol/l):

7. Tờng trình phẫu thuật:

.....
.....
.....
.....

8. Kết quả giải phẫu bệnh

.....
.....