

GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM CA125, HE4, CHỈ SỐ ROMA, CHỈ SỐ COPENHAGEN TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Thị Ngọc Lan^{1,2,✉}, Nguyễn Đức Tuấn^{1,2}, Vũ Văn Quý²

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư buồng trứng là ung thư cơ quan sinh dục phổ biến nhất và là một trong những loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới. Hiện nay, vẫn có tới 70% bệnh nhân ung thư buồng trứng được phát hiện ở giai đoạn muộn dẫn tới khó khăn trong điều trị và tiên lượng kém. Do đó, việc sử dụng các dấu ấn sinh học như xét nghiệm CA125, HE4 hay các chỉ số như RMI, chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I để hỗ trợ cho việc chẩn đoán ung thư buồng trứng có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định giá trị chẩn đoán của CA125, HE4, chỉ số ROMA và chỉ số CPH-I bằng phương pháp mô tả cắt ngang trên 78 đối tượng được chỉ định các xét nghiệm HE4, CA125 để sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn 2020 - 2021. Dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau mổ và chẩn đoán xác định, trong tổng số 78 đối tượng nghiên cứu, có 20 đối tượng không có khối u thực thể, 30 đối tượng được chẩn đoán khối u buồng trứng lành tính và 28 đối tượng được chẩn đoán ung thư buồng trứng. Kết quả cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm CA125 là 48,1%, 94%, của HE4 là 42,9% và 98%. Hơn thế nữa, việc sử dụng chỉ số ROMA cho thấy giá trị tốt hơn so với xét nghiệm CA125 hay HE4 đơn độc (độ nhạy 55,6%, độ đặc hiệu 98%). Bên cạnh đó giá trị của chỉ số CPH-I cũng được ghi nhận với diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,906, độ nhạy 70,4%, độ đặc hiệu 96%.

Từ khóa: Ung thư buồng trứng, CA125, HE4, ROMA, CPH-I.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là ung thư cơ quan sinh dục phổ biến nhất và là một trong những loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới. Theo số liệu thống kê năm 2020 của Global Cancer, trên toàn cầu có trên 300.000 ca mắc mới ung thư buồng trứng và số lượng tử vong ước tính là trên 160.000 người, con số này tại Việt Nam lần lượt là 1.404 ca mắc mới và 923 trường hợp tử vong.¹

Một trong những nguyên nhân khiến cho ung thư buồng trứng có tiên lượng không tốt

là do có tới khoảng 70% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn muộn dẫn tới khó khăn trong điều trị và thời gian sống thêm của bệnh nhân không cao. Lí do của vấn đề này một phần là việc chẩn đoán ung thư buồng trứng thường gặp nhiều khó khăn bởi bệnh diễn tiến âm thầm, các triệu chứng lâm sàng không điển hình, các hình ảnh siêu âm cũng tương đối phức tạp và đòi hỏi kinh nghiệm của bác sĩ, vì vậy việc sử dụng các dấu ấn sinh học như xét nghiệm CA125, HE4 có thể mang lại những giá trị tích cực trong chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Trong những năm qua, nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã cho thấy giá trị của xét nghiệm CA125, HE4 trong sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng. Tuy nhiên,

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ngoclannguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/03/2023

Ngày được chấp nhận: 31/03/2023

có rất nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng tới giá trị của xét nghiệm khiến cho mỗi xét nghiệm đều có ưu và nhược điểm riêng ví dụ như xét nghiệm CA125 có ưu thế về độ nhạy trong khi xét nghiệm HE4 lại có ưu thế về độ đặc hiệu. Vì vậy, việc sử dụng một chất chỉ điểm đơn độc dường như là chưa đủ mà cần kết hợp các chỉ số khác nhau như tuổi, tình trạng kinh nguyệt, kết quả siêu âm để có được giá trị chẩn đoán tốt hơn.² Từ đó, nhiều bộ tiêu chí đã được đưa ra nhằm phục vụ cho mục tiêu này như chỉ số RMI (chỉ số nguy cơ bệnh ác tính), chỉ số ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), chỉ số CPH-I (chỉ số Copenhagen).^{3,4}

Chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I là những thuật toán mới nhằm xác định nguy cơ bệnh ác tính buồng trứng dựa trên sự kết hợp 2 xét nghiệm, đó là nồng độ của HE4 và nồng độ của CA125, cùng với tuổi hoặc tình trạng kinh nguyệt. Phụ nữ có chỉ số trên ngưỡng cắt sẽ có nguy cơ mắc ung thư buồng trứng tăng. Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu cũng đã cho thấy giá trị của những chỉ số này trong chẩn đoán ung thư buồng trứng ví dụ như nghiên cứu của Giảng Thị Mộng Huyền, Võ Văn Khoa hay của Trần Doãn Tú.^{1,6,10} Tuy vậy, những kết quả nghiên cứu cả trong nước và ngoài nữa vẫn chưa có sự thống nhất về giá trị của các chỉ số này.⁵⁻⁸ Để góp phần có thể áp dụng các chỉ số này trên thực tế lâm sàng một cách hiệu quả nhất, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Xác định giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng của CA125, HE4, chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được làm các xét nghiệm HE4, CA125 để sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- Tất cả bệnh nhân phát hiện có khối u buồng trứng thực thể được chỉ định phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ được sử dụng để xác định khối u buồng trứng lành tính hay ác tính và có nguồn gốc loại tế bào nào.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư buồng trứng trước đó tại cơ sở khác.

- Bệnh nhân có tiền sử mắc bất kỳ bệnh ung thư nào khác.

- Bệnh nhân đang mang thai.

- Bệnh nhân không đồng ý hợp tác nghiên cứu.

Phân nhóm đối tượng nghiên cứu

Dựa vào chẩn đoán xác định, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, đối tượng nghiên cứu được chia thành 3 nhóm:

- Nhóm 1: đối tượng nghiên cứu không có khối u buồng trứng.

- Nhóm 2: đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán có khối u buồng trứng lành tính.

- Nhóm 3: đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán ung thư buồng trứng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 6/2020 đến tháng 6/2021.

Địa điểm nghiên cứu

Khoa Xét nghiệm - Bệnh Viện Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được lựa chọn thuận tiện, đảm bảo tối thiểu 20 đối tượng nghiên cứu cho mỗi nhóm. Trong tổng số 78 đối tượng nghiên cứu có 20 bệnh nhân không có khối u thực thể, 30 bệnh nhân có khối u buồng trứng lành tính, 28 bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng.

Các biến số nghiên cứu: Tuổi; tình trạng kinh nguyệt (đã mãn kinh và chưa mãn kinh), số con, tiền sử bản thân và gia đình, triệu chứng lâm sàng (chướng bụng, ra máu âm đạo, đau hạ vị, mệt mỏi, gầy sút cân), kết quả xét nghiệm CA125 và HE4, chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I, chẩn đoán xác định, kết quả mô bệnh học khối u buồng trứng, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo âm tính, giá trị dự báo dương tính của các xét nghiệm CA125, HE4 và chỉ số ROMA trong chẩn đoán nguy cơ ung thư buồng trứng.

Xét nghiệm CA125, HE4 được thực hiện trên hệ thống Cobas e801 do hãng Hitachi sản xuất. Giá trị CA125 ở người bình thường là dưới 35 UI/L, giá trị HE4 ở phụ nữ chưa mãn kinh bình thường là dưới 70 pmol/l và dưới 140 pmol/l đối với phụ nữ mãn kinh.⁹

Chỉ số ROMA: Chỉ số ROMA được tính theo công thức:

- Phụ nữ trước mãn kinh:

Chỉ số PI = $-12,0 + 2,38 \times \ln(\text{HE4}) + 0,0626 \times \ln(\text{CA125})$

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

Nếu ROMA $\geq 11,4\%$: nguy cơ ác tính cao, nếu ROMA $< 11,4\%$, nguy cơ ác tính thấp.

- Phụ nữ sau mãn kinh:

Chỉ số PI = $-8,09 + 1,04 \times \ln(\text{HE4}) + 0,732 \times \ln(\text{CA125})$

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

Nếu ROMA $\geq 29,9\%$, nguy cơ ác tính cao, nếu ROMA $< 29,9\%$, nguy cơ ác tính thấp.

Chỉ số Copenhagen (CPH-I): chỉ số CPH-I

được tính theo công thức

CPH-I = $-14,0647 + 1,0649 \times \log(\text{HE4}) + 0,6050 \times \log 2(\text{CA125}) + 0,2672 \times \text{tuổi}/10$

Xác suất dự đoán PP = $e^{\text{CPH-I}} / (1 + e^{\text{CPH-I}})$

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán được sử dụng tần suất, tỷ lệ, số trung bình, các chỉ số ROMA, CPH-I được tính theo công thức đã mô tả phía trên.

Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu theo công thức:

Độ nhạy = số dương tính thật / (số dương tính thật + số âm tính giả)

Độ đặc hiệu = số trường hợp âm tính thật / (số trường hợp âm tính thật + số trường hợp dương tính giả)

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Bệnh viện Đại học Y Hà Nội phê duyệt. Đối tượng tham gia nghiên cứu đã được giải thích và đồng ý nghiên cứu. Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu y học, thông tin thu thập được đảm bảo an toàn và tính riêng tư.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 78 đối tượng nghiên cứu, có 20 đối tượng không có khối u thực thể, 30 đối tượng được chẩn đoán khối u buồng trứng lành tính và 28 đối tượng được chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

		Chung (n = 78)		Nhóm 1: Không có khối u (n = 20)		Nhóm 2: Khối u lành tính (n = 30)		Nhóm 3: Ung thư buồng trứng (n = 28)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
			Độ tuổi trung bình (TB ± SD)	46,46 ± 16,61		44,65 ± 12,99		37,03 ± 16,56	
Nhóm tuổi	Dưới 50 tuổi	43	(55,1%)	12	(60,0%)	25	(83,3%)	6	(21,4%)
	Từ 50 tuổi trở lên	35	(44,9%)	8	(40,0%)	5	(16,7%)	22	(78,6%)
Số con	Dưới 2 con	24	(30,8%)	7	(35,0%)	14	(46,7%)	3	(10,7%)
	Từ 2 con trở lên	54	(69,2%)	13	(65,0%)	16	(53,3%)	25	(89,3%)
Tình trạng mãn kinh	Đã mãn kinh	27	(34,6%)	5	(25,0%)	4	(13,3%)	18	(64,3%)
	Chưa mãn kinh	51	(65,4%)	15	(75,0%)	26	(86,7%)	10	(35,7%)
Tiền sử phụ khoa	Có	22	(28,2%)	6	(30,0%)	5	(16,7%)	11	(39,3%)
	Không	56	(71,8%)	14	(70,0%)	25	(83,3%)	17	(60,7%)
Tiền sử gia đình	Có	10	(12,8%)	1	(5,0%)	4	(13,3%)	5	(17,9%)
	Không	68	(87,2%)	19	(95,0%)	26	(86,7%)	23	(82,1%)
Triệu chứng cơ năng	Chướng bụng	32	(41,0%)	5	(25,0%)	9	(30,0%)	18	(64,3%)
	Ra máu âm đạo	19	(24,4%)	8	(40,0%)	8	(26,7%)	3	(10,7%)
	Có khối vùng bụng	3	(3,8%)	0	(0,0%)	1	(3,3%)	2	(7,1%)
	Đau hạ vị	41	(52,6%)	7	(35,0%)	15	(50,0%)	19	(67,9%)
	Mệt mỏi	19	(24,4%)	3	(15,0%)	3	(10,0%)	13	(46,4%)
	Gầy sút cân	13	(16,7%)	3	(15,0%)	1	(3,3%)	9	(32,1%)

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng là 57,86 ± 11,75 trong khi độ tuổi trung bình của tất cả đối tượng nghiên cứu là 46,46 ± 16,61. Trong tổng số 28 bệnh nhân ung thư buồng trứng, có 25 bệnh nhân đã có từ 2 con trở lên (chiếm 89,3%) và 18 bệnh nhân đã mãn kinh (chiếm 64,3%). Trong khi tỉ lệ này ở tất cả đối tượng nghiên cứu tương ứng lần lượt là 69,2% và 34,6%. Trong tổng số tất cả 78 đối tượng nghiên cứu, có 10 đối tượng (chiếm

12,8%) có tiền sử gia đình liên quan tới bệnh lý ung thư buồng trứng và 22 đối tượng (chiếm 28,2%) có tiền sử bệnh lý phụ khoa, tỉ lệ này trong nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng lần lượt là 5/28 (chiếm 17,9%) và 11/28 (chiếm 39,3%). Đau hạ vị và chướng bụng là 2 triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở tất cả đối tượng nghiên cứu cũng như nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng.

2. Nồng độ CA125, HE4 và chỉ số ROMA của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Nồng độ CA125, HE4 và chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I của các nhóm đối tượng nghiên cứu

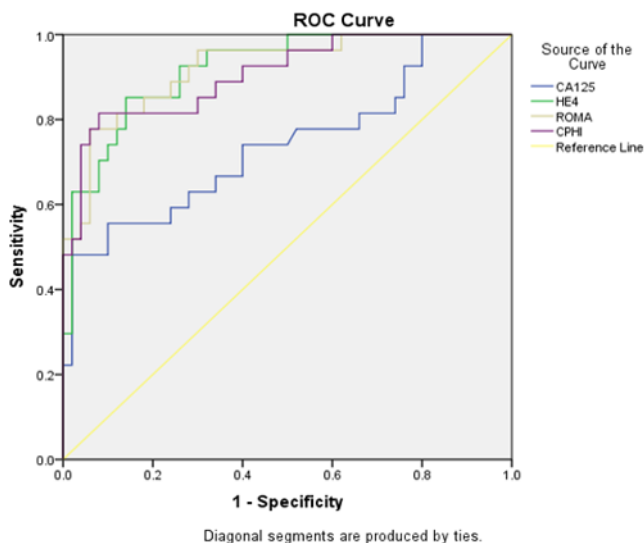
	Nhóm 1: Không có khối u (n = 20)	Nhóm 2: Khối u lành tính (n = 30)	Nhóm 3: Ung thư buồng trứng (n = 28))	p value		
				p1 - p2	p1 - p3	p2 - p3
CA125 (U/mL)	17,74 ± 12,04	27,51 ± 58,63	217,74 ± 327,04	0,621	0,004*	0,002*
HE4 (pmol/L)	45,48 ± 8,58	48,58 ± 17,92	193,61 ± 236,23	0,913	0,000*	0,000*
ROMA (%)	6,27 ± 2,30	7,47 ± 4,74	43,57 ± 34,52	0,882	0,000*	0,000*
CPH-I (%)	1,06 ± 0,6	1,76 ± 3,37	29,35 ± 34,37	0,428	0,000*	0,000*

* p < 0,05: có ý nghĩa thống kê

Trong nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng, giá trị nồng độ CA125, nồng độ HE4, chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I lần lượt là 217,74 ± 327,04 (U/mL), 193,61 ± 236,23 (pmol/L), 43,57 ± 34,52 (%), 29,35 ± 34,37 (%). Có sự khác biệt

ở cả 4 chỉ số giữa nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng và 2 nhóm còn lại (p < 0,01). Bên cạnh đó, không có sự khác biệt ở cả 4 chỉ số giữa nhóm có khối u lành tính và nhóm không có khối u thực thể (p > 0,05).

3. Giá trị của xét nghiệm CA125, HE4 và chỉ số ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng



Hình 1. Giá trị của xét nghiệm CA125, HE4, chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I trong chẩn đoán ung thư buồng trứng

Bảng 3. Giá trị của xét nghiệm CA125, HE4, chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I trong chẩn đoán ung thư buồng trứng

	AUC	Chỉ số Youden			Ngưỡng tham chiếu khuyến cáo		
		Cut off	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Cut off	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
CA125 (U/mL)	0,74	68,25	48,15	98,00	35	48,1	94,0
HE4 (pmol/L)	0,919	54,69	85,19	86,00	Chưa mãn kinh: 70 Đã mãn kinh: 140	42,9	98,0
ROMA (%)	0,921	12,70	77,78	94,00	Chưa mãn kinh: 11,4 Đã mãn kinh: 29,9	55,6	98,0
CPH-I (%)	0,906	2,16	81,48	92,00	3	70,4	96,0

Trong chẩn đoán UTBMBT, chỉ số ROMA có diện tích dưới đường cong cao nhất (0,921), kế đến là HE4 (0,919), CPH-I (0,906) và thấp nhất là CA125 (0,74). Tại ngưỡng tham chiếu khuyến cáo, chỉ số CPH-I có độ nhạy cao nhất (70,4%), sau đó là chỉ số ROMA (55,6%), CA125 (48,1%) và thấp nhất là HE4 (42,9%). Mặt khác, HE4 và chỉ số ROMA có độ đặc hiệu cao nhất đều đạt 98%.

IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam đã chỉ ra rằng bệnh lý ung thư buồng trứng thường gặp ở nhóm phụ nữ tuổi cao và đã mãn kinh.^{1,2,4,8} Cơ chế liên quan giữa tuổi, tình trạng kinh nguyệt và sự phát sinh ung thư đến nay vẫn chưa được giải thích đầy đủ, tuy nhiên, đa số các ý kiến cho rằng thời gian tiếp xúc lâu với các yếu tố gây ung thư cũng như sự thay đổi nội tiết làm tăng nguy cơ phát sinh đột biến, từ đó phát sinh khối u.^{1,8} Theo nghiên cứu SEER của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, các khối u buồng trứng lành tính thường ở độ tuổi còn trẻ, chưa mãn kinh còn các u biểu mô ác tính thường gặp ở độ tuổi cao từ 50 trở lên, đã mãn kinh, độ tuổi trung bình mà

phụ nữ được chẩn đoán ung thư buồng trứng là 63.³ Tương đồng với đồng với các nghiên cứu trước đây, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng là $57,86 \pm 11,75$, có 78,6% bệnh nhân trên 50 tuổi, 64,3% bệnh nhân đã mãn kinh. Trong khi đó độ tuổi trung bình của nhóm có khối u buồng trứng lành tính là $44,65 \pm 12,99$ và chỉ có 40% bệnh nhân trên 50 tuổi, 25% bệnh nhân đã mãn kinh.

CA125 và HE4 là 2 loại protein được sản xuất nhiều bởi các tế bào tuyến sinh dục như ở biểu mô của ống dẫn trứng, nội mạc tử cung và tuyến cổ tử cung... Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ 2 chất này tăng cao đáng kể ở bệnh nhân ung thư buồng trứng so với nồng độ quan sát được ở bệnh nhân có khối u buồng trứng lành tính hoặc khỏe mạnh.^{1,8} Mặt khác, nồng độ của CA125 ở nhóm u buồng trứng lành tính cũng tăng so với nhóm khỏe mạnh trong khi nồng độ HE4 ít thay đổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự tăng cao nồng độ CA125 và HE4 ở nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng so với 2 nhóm còn lại. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về nồng độ HE4 giữa nhóm bệnh

nhân có khối u buồng trứng lành tính và nhóm không có khối u thực thể. Tuy nhiên, mặc dù có sự gia tăng về giá trị trung bình của nồng độ CA125 ở nhóm bệnh nhân có khối u buồng trứng lành tính so với nhóm không có khối u thực thể, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, một trong số những nguyên nhân lý giải cho kết quả này có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn.

Hiện nay, phần lớn các trường hợp ung thư buồng trứng phát hiện tại thời điểm chẩn đoán là các ung thư giai đoạn muộn đã xâm lấn và di căn khiến việc điều trị ít hiệu quả, tiên lượng kém. Chính vì vậy việc tìm kiếm một dấu ấn sinh học để phát hiện sớm ung thư buồng trứng là hết sức có ý nghĩa. Trong số hai dấu ấn sinh học chính được sử dụng để sàng lọc và chẩn đoán ung thư buồng trứng hiện nay là CA125 và HE4, các nghiên cứu chỉ ra rằng, xét nghiệm HE4 có ưu điểm hơn trong sàng lọc, chẩn đoán sớm ung thư buồng trứng so với CA125.^{1,8} Đồng thuận với quan điểm trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy xét nghiệm HE4 có giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng tốt hơn xét nghiệm CA125, giá diện tích dưới đường cong ROC của HE4 đạt 0,919 trong khi của CA125 chỉ là 0,74. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy, độ đặc hiệu của CA125 lần lượt là 48,1%, 94%. Kết quả này có độ nhạy thấp hơn nhưng độ đặc hiệu cao hơn so với một số nghiên cứu khác tại Việt Nam như của Giảng Thị Mộng Huyền (2022) với độ nhạy 66,67%, độ đặc hiệu 66,76%, nghiên cứu của Tô Thị Thực Trang với độ nhạy 67,1% độ đặc hiệu 91,5%.^{1,7} Đối với xét nghiệm HE4, trong nghiên cứu này, chúng tôi thu được kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 42,9% và 98%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Giảng Thị Mộng Huyền (2022) với độ nhạy 40,2%, độ đặc hiệu 95,95%, nghiên cứu của Võ Văn Khoa với độ nhạy 50,0% độ đặc hiệu 98,38%^{1,6} tuy nhiên lại thấp hơn nghiên cứu của Tô Thị Thực

Trang với độ nhạy 80,8% độ đặc hiệu 97,3%.⁷

Để khắc phục những nhược điểm còn tồn tại, các kết quả nghiên cứu trước đây đều thống nhất cho rằng để sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng thì việc sử dụng một chất chỉ điểm đơn độc là chưa đủ mà cần kết hợp các chất dấu ấn sinh học.^{1,2} Trong số nhiều bộ tiêu chí đã được đưa ra để phục vụ cho mục tiêu này, chỉ số ROMA đã chứng tỏ những giá trị tốt hơn so với việc sử dụng đơn độc xét nghiệm CA125, xét nghiệm HE4 hay các thuật toán khác như chỉ số nguy cơ bệnh ác tính (RMI).⁴ Đồng thuận với quan điểm này, kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa cho thấy chỉ số ROMA có giá trị nhất trong chẩn đoán ung thư buồng trứng với diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,921, độ nhạy và độ đặc hiệu đều tốt hơn so với việc sử dụng đơn độc xét nghiệm CA125, xét nghiệm HE4 (độ nhạy 55,6%, độ đặc hiệu 98%). Mặt khác, kết quả này có độ nhạy thấp hơn nhưng độ đặc hiệu cao hơn so với một số nghiên cứu khác tại Việt Nam như nghiên cứu của Giảng Thị Mộng Huyền (2022) với độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ số ROMA lần lượt là 73,04% và 61,62%, nghiên cứu của Phạm Thị Diệu Hà (2021) với độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu là 44,3%, hay nghiên cứu của Võ Văn Khoa (2018) với độ nhạy 80,0% độ đặc hiệu 84,62%.^{1,6,8} Để lý giải cho những kết quả này có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu, đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, tỷ lệ nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng trong từng nghiên cứu. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng cho thấy giá trị của chỉ số CPH-I trong sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng với diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,906. Hơn thế nữa, tại ngưỡng tham khảo, chỉ số CPH-I đạt độ nhạy cao nhất 70,4% trong khi độ đặc hiệu vẫn rất tốt (96%). Kết quả này tương đương với nghiên cứu trước đây trên thế giới hay nghiên cứu tại Việt Nam của Trần Doãn Tú năm 2021.¹⁰ Tuy nhiên, giá trị cut-off của chỉ số

CPH-I hiện nay còn chưa thống nhất, vì vậy chúng tôi kiến nghị cần những nghiên cứu lớn hơn để đánh giá giá trị cũng như xác định giá trị cut-off của chỉ số này trong sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Hạn chế của nghiên cứu

Do số lượng bệnh nhân đến khám sàng lọc ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội không lớn nên nghiên cứu là những kết quả khảo sát ban đầu về giá trị của các xét nghiệm và kết hợp của các chỉ số xét nghiệm trong chẩn đoán ung thư buồng trứng. Nghiên cứu cần được tiếp tục thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định chắc chắn hơn về giá trị chẩn đoán của các xét nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Các xét nghiệm CA125, HE4 và chỉ số ROMA, chỉ số CPH-I đều có giá trị để sàng lọc, chẩn đoán ung thư buồng trứng, trong đó xét nghiệm HE4 có giá trị hơn so với xét nghiệm CA125 và việc sử dụng chỉ số ROMA có giá trị tốt hơn so với xét nghiệm CA125 hay HE4 đơn độc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Giảng Thị Mộng Huyền, Lê Xuân Trường, Nguyễn Thị Băng Sương, và cs. Giá trị xét nghiệm HE4 và chỉ số ROMA trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2020; 24(1): 147-151.

2. Nguyễn TN, Nguyễn QT, Nguyễn TH, et al. Nghiên cứu giá trị của CA125, HBE4 trong chẩn đoán u nhầy buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 5 năm từ 2016 đến 2020. *VMJ*. 2021; 504(2).

3. Cesare Romagnolo, Antonette E Leon, Aline S C Fabricio. 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*. 2016; 141(2): 303-311.

4. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, et al. 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. *Gynecologic Oncology*. 2012; 127(2): 379-383.

5. Lee YJ, Kim YM, Kang JS, et al. 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*. 2020; 20(1): 931-938.

6. Võ VK, Nguyễn VQH. Nghiên cứu giá trị của HE4, CA-125, thuật toán nguy cơ ác tính buồng trứng (ROMA) trong chẩn đoán trước mổ ung thư buồng trứng. *Tạp chí Phụ sản*. 2018; 16(2): 79-85.

7. Giảng Thị Mộng Huyền, Lê Xuân Trường, Nguyễn Thị Băng Sương, et al. Giá trị xét nghiệm CA125 trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2020; 24(1): 142-145.

8. Phạm Thị Diệu Hà. Nhận xét giá trị CA125, HE4 và Test ROMA trong theo dõi điều trị ung thư buồng trứng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2019; 2: 403-410.

9. Z G Dikmen. Diagnostic performances of CA125, HE4, and ROMA index in ovarian cancer *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36(4): 457-62.

10. Trần Doãn Tú. So sánh chỉ số Copenhagen với chỉ số ROMA trong dự báo tiên phẫu ung thư buồng trứng. *Tạp chí Phụ sản*. 2020; 18(3): 41-48.

Summary
VALUE OF CA125, HE4, ROMA INDEX, COPENHAGEN INDEX
IN PREDICTING OVARIAN CANCER
AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Ovarian cancer (OC) is the most common genital cancer and one of the leading causes of cancer death in women worldwide. Until now, up to 70% of cancer patients are detected at a late stage, leading to many difficulties in treatment and poor prognosis. Consequently, the use of biomarkers such as CA125, HE4 tests, RMI index, ROMA index, CPH-I index to support the diagnosis of OC is important in clinical practice. In this cross-sectional descriptive study, we determined the value of CA125, HE4, ROMA index, CPH-I index on 78 patients for the diagnosis of OC at Hanoi Medical University Hospital from 2020 - 2021. Based on the results of post-operative pathology and definitive diagnosis, out of a total of 78 subjects, 20 subjects had no detected tumor, 30 subjects were diagnosed with benign ovarian tumors and 28 subjects were diagnosed with ovarian tumors. The results show that the sensitivity and specificity of CA125 test are 48.1% and 94%; HE4 test are 42.9% and 98%. Furthermore, the use of the ROMA index gave a better value than the CA125 or HE4 test alone with 55.6% sensitivity and specificity 98%. The value of the CPH-I index is also recorded with the area under the ROC curve 0,906, the sensitivity and specificity are 70.4% and 96%.

Keywords: Ovarian cancer, CA125, HE4, ROMA, CPH-I.