

VAI TRÒ CA 125, HE4, ROMA TEST TRONG DỰ BÁO NGUY CƠ ÁC TÍNH CỦA U BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG

Nguyễn Tuấn Minh^{1,✉}, Đỗ Tuấn Đạt¹, Đào Thị Hoa²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Các dấu ấn sinh học như CA 125, HE4 có giá trị trong việc dự báo nguy cơ ác tính của u buồng trứng. ROMA test là một thuật toán kết hợp kết quả của CA125 và HE4, đi kèm với tình trạng kinh nguyệt, để từ đó đánh giá khả năng mắc ung thư buồng trứng. Nghiên cứu mô tả của chúng tôi tiến hành trên 422 phụ nữ chẩn đoán là u buồng trứng, can thiệp phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học là u biểu mô buồng trứng tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ tháng 12/2020 đến tháng 5/2022. Kết quả nghiên cứu cho thấy: CA 125 có độ nhạy là 75,9%, độ đặc hiệu là 63,6%. HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu ở bệnh nhân còn kinh nguyệt là 50% và 91,9% còn bệnh nhân đã mãn kinh là: 61,5% và 100%, trên cả quần thể nghiên cứu là 5,2% và 92,7%. Tại giá trị ROMA=10,82% với bệnh nhân còn kinh nguyệt, diện tích dưới đường cong AUC = 0,801, do vậy có khả năng dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng mức độ tốt. Với bệnh nhân mãn kinh, tại giá trị ROMA = 21,29%, diện tích dưới đường cong AUC = 0,9818 nằm trong khoảng 0,9 – 1,0, do vậy có khả năng dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng mức độ rất tốt. Như vậy các xét nghiệm CA 125, HE4 và ROMA test đều có giá trị để tham gia vào dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng nhưng ROMA và HE4 tốt hơn so với CA 125.

Từ khóa: U biểu mô buồng trứng, chất dấu ấn sinh học.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U buồng trứng (BT) là một bệnh phổ biến, ước tính có khoảng 15 - 20% phụ nữ sẽ xuất hiện u buồng trứng trong đời.^{1,2} Tại Việt Nam, u buồng trứng là loại u hay gặp trong các u cơ quan sinh dục nữ, đứng thứ 2 sau u xơ tử cung. Ung thư buồng trứng lại là bệnh phổ biến đứng hàng thứ ba trong các bệnh ung thư phụ khoa.³ Trên thế giới, u biểu mô buồng trứng là loại hay gặp nhất, chiếm khoảng 60% u buồng trứng nói chung và 90% u buồng trứng ác tính nói riêng.⁴ Còn theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Quyết (2019), ung thư biểu mô chiếm phần lớn trong nhóm ung thư buồng trứng (86,67%), trong đó ung thư biểu mô thanh dịch chiếm tỷ lệ cao nhất (57,14%).⁵

Trước đây, việc xác định mức độ ác tính của khối u trước mổ chủ yếu dựa vào kinh nghiệm của các bác sĩ lâm sàng và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, trên thế giới, nhờ sự tiến bộ vượt bậc của khoa học kỹ thuật nói chung và Y học nói riêng, các trang thiết bị đã phổ cập, các bác sĩ đã sử dụng thêm nhiều phương pháp thăm dò trong u buồng trứng giúp cho chẩn đoán cũng như dự báo nguy cơ ác tính của khối u như các chất chỉ điểm khối u, đặc biệt với u biểu mô buồng trứng được sử dụng là CA 125; HE4.

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội là bệnh viện tuyến cuối chuyên ngành sản phụ khoa của Bộ Y tế. Hiện nay, bệnh viện đã có các máy xét nghiệm sinh hoá hiện đại được áp dụng trong chẩn đoán và theo dõi u buồng trứng một cách thường quy. Với mong muốn tìm hiểu về giá trị các dấu ấn sinh học của u biểu mô buồng trứng được thực hiện ở Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Tuấn Minh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tuanmin0306@gmail.com

Ngày nhận: 24/04/2023

Ngày được chấp nhận: 09/05/2023

như thế nào, chúng tôi thực hiện đề tài: “Vai trò CA 125, HE4, ROMA test trong dự báo nguy cơ ác tính của u biểu mô buồng trứng” với mục tiêu: Xác định giá trị các chất dấu ấn sinh học u biểu mô buồng trứng tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán là u biểu mô buồng trứng trên lâm sàng và siêu âm có chỉ định can thiệp phẫu thuật tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

- Có kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật là u biểu mô buồng trứng.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư buồng trứng đã điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

- Bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát hoặc có bất kỳ bệnh ung thư khác kèm theo.

- Bệnh nhân đang mang thai hoặc bị suy thận giai đoạn cuối hoặc trải qua cấy ghép cơ thể do sẽ có ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm các chất dấu ấn sinh học.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

Cỡ mẫu

Áp dụng công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p \cdot q}{(p \cdot \epsilon)^2}$$

Trong đó:

n là số bệnh nhân bị u biểu mô buồng trứng.

$Z^2_{(1-\alpha/2)}$ là hệ số giới hạn tin cậy, bằng 1,96² ứng với độ tin cậy 95% ($\alpha = 0,05$).

p: Độ nhạy của ROMA test trong dự đoán

tính chất ác tính của u buồng trứng theo nghiên cứu của Võ Thanh Nhân là 88%, $p = 0,88$.⁶

$$q = 1 - p = 0,12.$$

ϵ là khoảng sai lệch tương đối = 0,04.

Thay vào công thức trên ta có được $n = 419$ bệnh nhân.

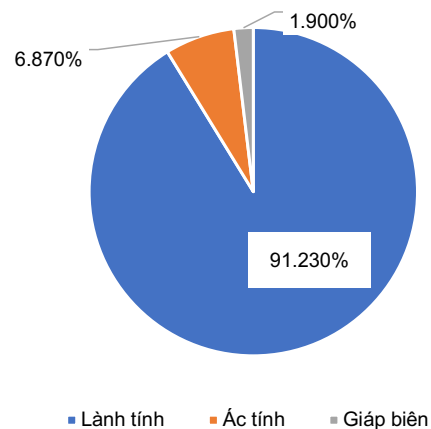
Có 422 bệnh nhân được chẩn đoán là u biểu mô buồng trứng được chỉ định can thiệp phẫu thuật tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 5 năm 2022 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ được lấy vào nghiên cứu.

Các biến số, chỉ số nghiên cứu

Tên biến	Định nghĩa/phân loại
1. Kết quả GPB	Lành tính/Ác tính/U giáp biên theo kết quả GPB
2. CA 125	Định lượng theo đơn vị UI/ml
3. HE4	Định lượng theo đơn vị pmol/l

III. KẾT QUẢ

1. Phân bố về mô bệnh học



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân lành tính và ác tính

Số bệnh nhân u buồng trứng lành tính là 91,2%, số bệnh nhân ung thư buồng trứng 6,9%, số bệnh nhân u buồng trứng giáp biên là 1,9%.

2. Giá trị dự đoán ung thư buồng trứng của CA 125 huyết thanh

Bảng 1. Giá trị của CA125 trong dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng (tại ngưỡng cut off 35 (UI/ml))

CA 125	GBP	Ác tính	Lành tính	Tổng
≥ 35 (UI/ml)		22	140	162
< 35 (UI/ml)		7	245	252
Tổng		29	385	414
Độ nhạy		$22 \cdot 100 / 29 = 75,9\%$		
Độ đặc hiệu		$245 \cdot 100 / 385 = 63,6\%$		
Giá trị dự đoán dương tính		$22 \cdot 100 / 162 = 13,6\%$		
Giá trị dự đoán âm tính		$245 \cdot 100 / 252 = 97,2\%$		
Tỷ số khả năng có kết quả dương tính		$\text{Độ nhạy} / (1 - \text{độ đặc hiệu}) = 0,759 / (1 - 0,636) = 2,09$		
Tỷ số khả năng có kết quả âm tính		$(1 - \text{Độ nhạy}) / \text{Độ đặc hiệu} = (1 - 0,759) / 0,636 = 0,379$		

Trừ 8 bệnh nhân u buồng trứng giáp biên do không phân loại được là lành tính hay ác tính, kết quả thu được cho thấy CA 125 > 35 UI/ml có độ nhạy là 75,9%, độ đặc hiệu là 63,6%, CA

125 chẩn đoán đúng trong 13,6% các trường hợp tăng CA 125, như vậy là có tận 86,4% các trường hợp dương tính giả.

3. Vai trò của HE4 huyết thanh trong dự đoán ung thư buồng trứng

Bảng 2. Giá trị của HE4 trong dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng tại ngưỡng cutoff 70 (pmol/l) ở người bệnh còn kinh nguyệt (n = 363)

HE4	GBP	Ác tính	Lành tính	Tổng
≥ 70 (pmol/l)		8	28	36
< 70 (pmol/l)		8	319	327
Tổng		16	347	363
Độ nhạy		$8 \cdot 100 / 16 = 50,0\%$		
Độ đặc hiệu		$319 \cdot 100 / 347 = 91,9\%$		
Giá trị dự đoán dương tính		$8 \cdot 100 / 36 = 22,2\%$		
Giá trị dự đoán âm tính		$319 \cdot 100 / 327 = 87,9\%$		
Tỷ số khả năng có kết quả dương tính		$\text{Độ nhạy} / (1 - \text{độ đặc hiệu}) = 0,50 / (1 - 0,919) = 6,19$		
Tỷ số khả năng có kết quả âm tính		$(1 - \text{Độ nhạy}) / \text{Độ đặc hiệu} = (1 - 0,50) / 0,919 = 0,544$		

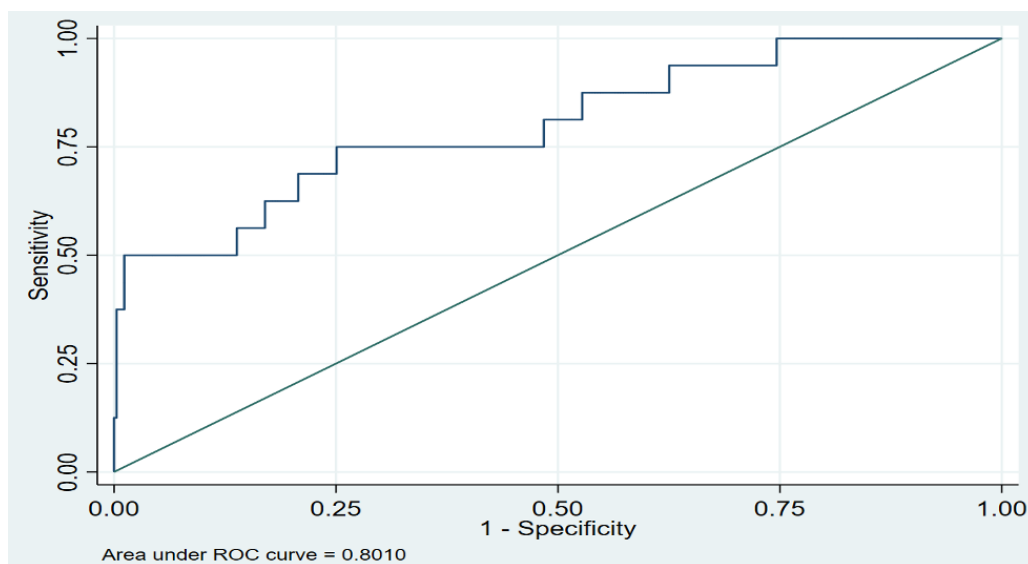
Bảng 3. Giá trị của HE4 tại ngưỡng cutoff 140 (pmol/l) trong dự đoán ung thư biểu mô tế bào ở người bệnh mãn kinh (n = 51)

GBP HE4	Ác tính	Lành tính	Tổng
≥ 140 (pmol/l)	8	0	8
< 140 (pmol/l)	5	38	43
Tổng	13	38	51
Độ nhạy	$8 \cdot 100 / 13 = 61,5\%$		
Độ đặc hiệu	$38 \cdot 100 / 38 = 100\%$		
Giá trị dự đoán dương tính	$8 \cdot 100 / 8 = 100\%$		
Giá trị dự đoán âm tính	$38 \cdot 100 / 43 = 88,4\%$		
Tỷ số khả năng có kết quả dương tính	Độ nhạy / (1 - độ đặc hiệu) = $0,615 / (1 - 1) = -$		
Tỷ số khả năng có kết quả âm tính	(1 - Độ nhạy) / Độ đặc hiệu = $(1 - 0,615) / 1,0 = 0,385$		

Trừ 8 bệnh nhân u buồng trứng giáp biên do không được coi là lành tính cũng như ác tính, 414 bệnh nhân còn lại chúng tôi chia thành 2 nhóm: Nhóm bệnh nhân đang có kinh và nhóm bệnh nhân đã mãn kinh. Phân tích 363 bệnh nhân còn kinh nguyệt, độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 thu được lần lượt là 50% và 91,9%.

Với nhóm bệnh nhân đã mãn kinh, độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 là: 61,5% và 100%. Còn đối với cả quần thể nghiên cứu, độ nhạy và độ đặc hiệu thu được lần lượt là: 55,2% và 92,7%.

4. Giá trị của ROMA trong dự đoán khả năng ác tính của u buồng trứng



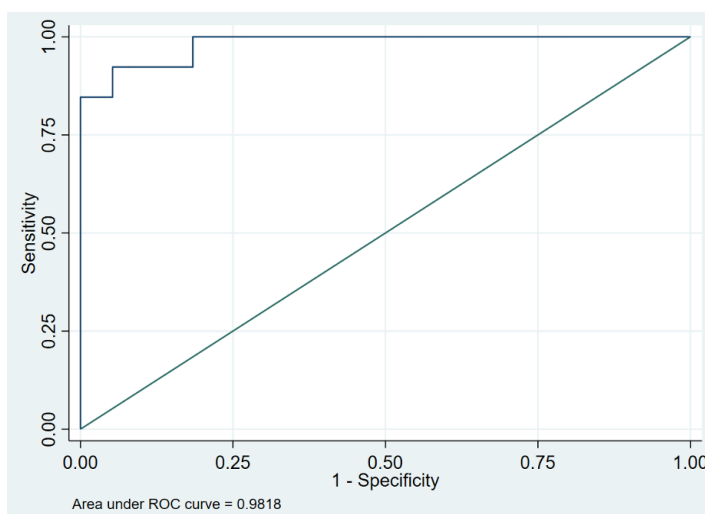
Biểu đồ 2. Đường cong ROC của chỉ số ROMA trong dự đoán ung thư biểu mô tế bào ở phụ nữ còn kinh nguyệt (n = 363)

Có 370 phụ nữ chưa mãn kinh, trừ 7 trường hợp u giáp biên còn 363 trường hợp

Dùng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt tối ưu, chúng tôi thu được kết quả: Tại giá trị ROMA = 10,82% chỉ số Youden J đạt giá trị cao nhất.

$$\text{Youden } J = \max(\text{Se} + \text{Sp}) - 1 = (0,750 + 0,7493) - 1 = 0,4993.$$

Diện tích dưới đường cong AUC = 0,801 nằm trong khoảng 0,8 - < 0,9, do vậy có khả năng dự đoán UTBMBT mức độ tốt.



Biểu đồ 3. Đường cong ROC của chỉ số ROMA trong dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng ở phụ nữ mãn kinh (n = 51)

Có 52 phụ nữ đã mãn kinh, 1 người u giáp biên còn 51 trường hợp

Dùng chỉ số Youden J để tìm điểm cắt tối ưu, chúng tôi thu được kết quả: Tại giá trị ROMA = 21,29% chỉ số Youden J đạt giá trị cao nhất. Youden J = max (Se +Sp) - 1 = (0,9231 + 0,9211) - 1 = 0,8442.

Diện tích dưới đường cong AUC = 0,9818

nằm trong khoảng 0,9 - 1,0, do vậy có khả năng dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng mức độ rất tốt.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả thu được cho thấy CA 125 có độ đặc hiệu thấp, tỷ lệ dương tính giả cao, nó có thể tăng cao trong một số trường hợp khác.

Bảng 4. So sánh kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính của CA 125 với cut-off 35 UI/ml của các tác giả trong và ngoài nước

Tác giả	N	Se	Sp
Nguyễn Thu Trang ⁷	804	80,1	81,72
Phạm Thị Diệu Hà ⁸	110	92,5	64,3
Pengjun Zhang ⁹	1252	86,7	72,3
Ortiz - Munos ¹⁰	119	86,2	78,9
Nguyễn Tuấn Minh	422	75,9	63,6

Qua một số kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi thấy rằng độ nhạy và độ đặc hiệu của CA 125 còn nhiều khác biệt, nhưng nhìn chung có thể thấy rằng độ nhạy cũng như độ đặc hiệu của CA 125 ở mức độ không thực sự cao, và độ nhạy của CA 125 sẽ cao hơn độ đặc hiệu. Tuy nhiên, nếu CA 125 được chỉ định làm trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán có khối u buồng trứng, kết hợp với thăm khám lâm sàng và SA sẽ góp phần không nhỏ vào việc định hướng khối u buồng trứng là lành tính hay ác tính trước khi mổ. Vì vậy, nên kết hợp xét nghiệm CA 125 với xét nghiệm khác để làm tăng độ chính xác của chẩn đoán.

Nồng độ CA 125 > 35UI/ml được coi là có nguy cơ ác tính theo các nghiên cứu trên thế giới.^{9,10} Tuy nhiên, CA 125 cũng tăng trong một

số bệnh ung thư khác như ung thư niêm mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư phổi, ung thư tụy hay các bệnh lý lành tính khác như viêm nhiễm vùng chậu, bệnh lạc nội mạc tử cung, u nang buồng trứng, u xơ tử cung, lao phúc mạc, xơ gan, do đó độ đặc hiệu cũng như giá trị dự đoán dương tính của CA 125 thường không cao. Vì vậy, giá trị âm tính của CA 125 thường có ý nghĩa hơn. Do đó, CA 125 chủ yếu dùng để đánh giá kết quả các phương pháp điều trị bằng cách theo dõi sau mổ hoặc sau điều trị hóa chất của ung thư buồng trứng.

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên nhóm phụ nữ được phẫu thuật u buồng trứng, dự đoán ung thư buồng trứng dựa trên giá trị cut off của HE4 > 70 pmol/l ở phụ nữ chưa mãn kinh và > 140 pmol/l ở phụ nữ mãn kinh.

Bảng 5. Giá trị chẩn đoán của HE4 trong một số nghiên cứu

Tác giả	N	Se	Sp
Van Gorp T. (2011) ⁷	389	74,5	83,3
Jacob F. (2011) ¹¹	160	78,9	83,3
Karlsen MA (2015) ¹²	1218	63,2	90
Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018) ¹³	277	50	98,38
Phan Đức Long (2019) ¹¹	209	57,6	97,9
Nguyễn Tuấn Minh	422	55,2	92,7

Như vậy có thể thấy HE4 có độ đặc hiệu cao với u buồng trứng, và độ đặc hiệu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Diệu Hà (90%), Võ Thanh Nhân (82,35%), thấp hơn nghiên cứu của Pengjun Zhang (97,2%).^{6,8,9} Nghiên cứu của Jacob F và cộng sự cũng công nhận ưu điểm chính của HE4 là ở độ đặc hiệu và phát hiện ung thư buồng trứng ở giai đoạn đầu.¹¹

Ngược lại, nhìn chung trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy của HE4 rất thấp so với độ đặc hiệu để dự đoán khối u buồng trứng lành

tính hay ác tính. Kết quả tương tự với nghiên cứu của Phan Đức Long với độ nhạy chỉ 57,6% trong cả nhóm u buồng trứng nói chung, hay của Nguyễn Vũ Quốc Huy chỉ có độ nhạy là 50%.^{13,14} Các nghiên cứu nước ngoài thì lại cho độ nhạy của HE4 cao hơn, như nghiên cứu của Van Gorp T. (74,5%) và Jacob F. (78,9%).^{11,15} Có thể thấy độ nhạy của HE4 trong các nghiên cứu là rất khác nhau, thay đổi từ 50 - 78,9%, có thể do mức HE4 bình thường khác nhau ở các dân tộc người châu Á và da trắng, vì thế cần có những nghiên cứu sâu hơn để tìm hiểu về

nồng độ bình thường của HE4 trong quần thể người Việt.¹⁶

Những dữ liệu được báo cáo trong một nghiên cứu đa trung tâm gần đây của Ý bao gồm 387 bệnh nhân, cho thấy HE4 để chẩn đoán UTBMBT đáng tin cậy hơn CA 125.¹⁷ HE4 có trong máu bệnh nhân ung thư buồng trứng không phụ thuộc tuổi. Độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 tương đương CA 125 và HE4 ít khi dương tính ở bệnh nhân không UT, tiềm năng sàng lọc tốt hơn CA 125. Sự phát triển xét nghiệm định lượng HE4 trong huyết thanh sẽ cung cấp công cụ đánh giá độ nhạy HE4 trước mổ, sau mổ, trong điều trị hóa trị, ngoài ra sử dụng chẩn đoán sớm ung thư buồng trứng. Hơn nữa, sự kết hợp HE4 và CA 125 rất tiềm năng, đem lại độ nhạy và độ đặc hiệu cao giúp phát hiện sớm ung thư buồng trứng.¹⁸

Đối chiếu với các nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước chúng tôi rút ra nhận xét: độ nhạy của HE4 không cải thiện hơn so với CA 125 nhưng độ đặc hiệu cao hơn rõ rệt trong dự báo khả năng ác tính của khối u buồng trứng. Như vậy, sự ra đời của HE4 rõ ràng đã mang lại hiệu quả trong việc làm tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư buồng trứng đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có CA 125 bình thường.

ROMA test là kết quả của thuật toán kết hợp các giá trị của CA 125 và HE4 với việc xem xét tình trạng kinh nguyệt, từ đó tính toán khả năng ác tính của khối u. ROMA test đã được áp dụng tại nhiều nước trên thế giới nhưng vẫn còn được tiếp tục nghiên cứu thêm.

Đối chiếu với kết quả của các nghiên cứu khác trong và ngoài nước trên thế giới và so sánh với các giá trị tiên lượng ác tính của CA 125 và HE4 đơn độc chúng tôi đưa ra nhận xét: ROMA test làm tăng độ nhạy trong hầu hết các nghiên cứu so với CA 125 hoặc HE4 đứng riêng lẻ. Karlsen và cộng sự khuyến nghị sử dụng ROMA đặc biệt là ở phụ nữ mãn kinh để

dự đoán ung thư buồng trứng chính xác hơn.¹²

Mặc dù số lượng bệnh nhân chưa quá lớn, nhưng chúng tôi vẫn mong muốn khi thực hiện nghiên cứu này, ngoài việc tìm hiểu giá trị của CA 125 và HE4 trong dự đoán nguy cơ của ung thư buồng trứng, còn có thể tìm được ngưỡng cắt tối ưu của các xét nghiệm thăm dò cho cả quần thể nghiên cứu bằng việc xây dựng đường cong ROC. Từ những năm 1970, đường cong ROC đã được áp dụng vào nghiên cứu y học, dùng để diễn dịch kết quả các test trong chẩn đoán y học. Mỗi điểm trên đường cong ROC là tọa độ tương ứng với tần suất dương tính thật (độ nhạy) trên trục tung và tần suất dương tính giả (1 - độ đặc hiệu) trên trục hoành. Để đánh giá hiệu quả của test chẩn đoán đó, người ta đo diện tích dưới đường cong ROC (AUC).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi thấy cả 3 xét nghiệm CA 125, HE4, ROMA test đều thể hiện ở mức tốt đến rất tốt, trong đó ROMA tốt hơn HE4 tốt hơn CA 125 trong dự đoán ung thư buồng trứng. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quốc Huy và cộng sự khi cho AUC của cả 3 xét nghiệm lần lượt là 0,872, 0,894 và 0,912 cũng như nghiên cứu của Van Gorp T và cộng sự, AUC của cả 3 xét nghiệm khi tính gộp cả nhóm đang có kinh và mãn kinh lần lượt là 0,877, 0,857 và 0,898.^{13,15}

V. KẾT LUẬN

CA 125 > 35 UI/ml có độ nhạy là 75,9%, độ đặc hiệu là 63,6%, 86,4% là dương tính giả.

Ở bệnh nhân còn kinh nguyệt, độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 thu được lần lượt là 50% và 91,9%. Với nhóm bệnh nhân đã mãn kinh, độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 là: 61,5% và 100%. Còn đối với cả quần thể nghiên cứu, độ nhạy và độ đặc hiệu thu được lần lượt là : 55,2% và 92,7%.

Tại giá trị ROMA = 10,82% chỉ số Youden

J đạt giá trị cao nhất. Youden $J = \max (Se + Sp) - 1 = (0,750 + 0,7493) - 1 = 0,4993$. Diện tích dưới đường cong AUC = 0,801 nằm trong khoảng 0,8 - < 0,9, do vậy có khả năng dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng mức độ tốt.

Tại giá trị ROMA = 21,29% chỉ số Youden J đạt giá trị cao nhất. Youden $J = \max (Se + Sp) - 1 = (0,9231 + 0,9211) - 1 = 0,8442$. Diện tích dưới đường cong AUC = 0,9818 nằm trong khoảng 0,9 - 1,0, do vậy có khả năng dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng mức độ rất tốt.

Từ những kết quả nghiên cứu của chúng tôi và những nghiên cứu kể trên, có thể thấy rằng các xét nghiệm CA 125 và HE4 và ROMA test đều có giá trị để tham gia vào dự đoán ung thư biểu mô buồng trứng nhưng ROMA và HE4 có giá trị tốt hơn so với CA 125.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(3): 594-599. doi:10.1016/s0029-7844(03)00670-7.

2. Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, et al. Frequency and Disposition of Ovarian Abnormalities Followed With Serial Transvaginal Ultrasonography: *Obstet Gynecol.* 2013; 122(2, PART 1): 210-217. doi:10.1097/AOG.0b013e318298def5.

3. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức. Tình hình mắc ung thư tại VN năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2010; (1): 73-80.

4. Prat J. Pathology of cancers of the female genital tract. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131(S2): S132-S145. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.010.

5. Nguyễn Văn Quyết. *Nghiên Cứu Giá Trị*

Tiên Lượng Ác Tính Của Siêu Âm Kết Hợp Với Chất Chỉ Điểm u (CA 12.5 và HE4) Trong Các Khối u Buồng Trứng. Thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2019.

6. Võ Thanh Nhân. Báo cáo vai trò của HE4 trong chẩn đoán ung thư buồng trứng. *Tạp chí y học TP Hồ Chí Minh.* 2010; 14.

7. Nguyễn Thu Trang. *Xác Định Giá Trị Dự Đoán Ác Tính u Buồng Trứng Của Lâm Sàng, Siêu Âm và CA 125 Tại BV Phụ Sản Trung Ương Năm 2008.* Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội; 2008.

8. Phạm Thị Diệu Hà. *Nhận Xét Giá Trị Của Chất Chỉ Điểm u CA125 và HE4 Trong Chẩn Đoán Ung Thư Buồng Trứng Tại Bệnh Viện K.* Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.

9. Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(52): e2402. doi:10.1097/MD.0000000000002402.

10. Ortiz-Muñoz B, Aznar-Oroval E, García GarcíaA, et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2014; 35(7): 7249-7258. doi:10.1007/s13277-014-1945-6.

11. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(3): 487-491. doi:10.1016/j.ygyno.2011.02.022.

12. Karlsen MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer - An

international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(3): 640-646. doi:10.1016/j.ygyno.2015.06.021.

13. Huy NVQ, Van Khoa V, Tam LM, et al. Standard and optimal cut-off values of serum ca-125, HE4 and ROMA in preoperative prediction of ovarian cancer in Vietnam. *Gynecol Oncol Rep.* 2018; 25: 110-114. doi:10.1016/j.gore.2018.07.002.

14. Phan Đức Long. *Nhận Xét Giá Trị Của Chất Chỉ Điểm Khối u CA125, HE4 Trong Dự Đoán Nguy Cơ Ung Thư Buồng Trứng.* Luận văn Thạc sỹ y học. Đại học Y Hà Nội; 2019.

15. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011; 104(5): 863-870. doi:10.1038/sj.bjc.6606092.

16. Winarto H, Laihad BJ, Nuranna L. Modification of cutoff values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2014; 15(5): 1949-1953. doi:10.7314/apjcp.2014.15.5.1949.

17. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, et al. 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. doi:10.1016/j.ygyno.2016.01.016.

18. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008; 108(2): 402-408. doi:10.1016/j.ygyno.2007.10.017.

Summary

THE ROLE OF CA 125, HE4, ROMA TEST IN PREDICTING MALIGNANCY RISK OF EPITHELIAL OVARIAN TUMORS

Biomarkers such as CA 125, HE4 are valuable in predicting the risk of malignancy of ovarian tumors. ROMA test is an algorithm that combines the results of CA 125 and HE4, along with menstrual status, to assess the possibility of ovarian cancer. This is a descriptive study conducted on 422 females diagnosed with ovarian tumor, treated by surgical intervention and had histopathological results as ovarian epithelial tumor at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital from December 2020 to May 2022. Research results show that: CA 125 has a sensitivity of 75.9%, a specificity of 63.6%. HE4 has a sensitivity and specificity of 50% and 91.9%; in menstruating patients and in postmenopausal patients: 61.5% and 100%; in the whole study population it is 5.2% and 92.7%. At ROMA value = 10.82% for patients still menstruating, the area under the curve AUC = 0.801, so it has the ability to predict a good level of CRC. For postmenopausal patients, at ROMA = 21.29%, the area under the curve AUC = 0.9818 in the range of 0.9 - 1.0 has a very good predictive ability of ovarian carcinoma. Thus, CA 125, HE4 and ROMA test are all valuable for predicting ovarian carcinoma, but ROMA and HE4 are better than CA 125.

Keywords: Ovarian epithelial tumor, biomarker.