

GIÁ TRỊ CỦA SỰ PHỐI HỢP 2 DẤU ẤN UNG THƯ PROGRP, NSE HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Đinh Văn Lượng✉, Lại Thị Tố Uyên, Nguyễn Huy Bình

Bệnh viện Phổi Trung ương

Đánh giá giá trị của sự phối hợp hai dấu ấn ProGRP, NSE huyết thanh trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC): 60 NB SCLC (nhóm bệnh SCLC); 60 NB NSCLC (nhóm bệnh NSCLC) được điều trị nội trú và 60 người khỏe mạnh (nhóm chứng) được khám sức khỏe tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 5/2024 đến tháng 5/2025. Kết quả: Trung vị nồng độ ProGRP, NSE huyết thanh ở nhóm bệnh SCLC cao nhất là 418,6 pg/ml; 64,38 ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của ProGRP trong chẩn đoán SCLC lần lượt là 57,6 pg/ml, 88,3%; 93,3% với AUC là 0,929. Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của của NSE trong chẩn đoán SCLC là 14,31 ng/ml, 88,3%; 83,3% với AUC là 0,929. Kết hợp hai dấu ấn ProGRP + NSE trong chẩn đoán SCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 85,5%; 95,5% với AUC là 0,912. Kết hợp hai dấu ấn ung thư ProGRP + NSE trong chẩn đoán phân biệt SCLC với NSCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 83,5%; 93,5% với AUC là 0,902.

Từ khóa: Sự phối hợp, ProGRP, NSE huyết thanh, chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ, Bệnh viện Phổi Trung ương.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi có 2 loại chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) và ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC). SCLC chỉ chiếm 10 - 15% nhưng tiên lượng rất xấu bởi bệnh tiến triển nhanh, di căn sớm và không có chỉ định phẫu thuật kể cả ở giai đoạn sớm thì tỉ lệ sống thêm 5 năm sau khi được chẩn đoán cũng chỉ khoảng 10%. Do vậy, việc chẩn đoán sớm, theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh là rất cần thiết giúp cho các nhà lâm sàng có phác đồ điều trị đúng, kịp thời, từ đó kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.^{1,2}

Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định SCLC là xét nghiệm mô bệnh học. Tuy nhiên, việc thực hiện chẩn đoán mô bệnh hay tế bào học,

là kỹ thuật xâm nhập, có tỉ lệ tai biến nhất định và mất nhiều thời gian. Việc sử dụng các dấu ấn ung thư lại có hiệu quả hơn vì mất ít thời gian và cho kết quả khá chính xác. Nồng độ các dấu ấn ung thư ProGRP, NSE huyết thanh có vai trò trong hỗ trợ chẩn đoán sớm, tiên lượng, theo dõi điều trị và phát hiện tái phát SCLC giúp kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng sống và nâng cao chất lượng điều trị người bệnh tại Việt Nam.

PRO GRP (Pro-Gastrin Releasing Peptide), Peptide giải phóng progesterin là một tiền chất của một hormone neuropeptide. ProGRP có mặt trong các sợi thần kinh, não, các tế bào thần kinh nội tiết trong biểu mô cuống phổi của bào thai, phổi trẻ sơ sinh và cũng được sản xuất bởi các tế bào ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC).

NSE (neuron-specific enolase hay γ -enolase) là một isoenzyme của enzyme enolase, đặc

Tác giả liên hệ: Đinh Văn Lượng
Bệnh viện Phổi Trung ương
Email: dinhvanluong66@gmail.com
Ngày nhận: 06/02/2026
Ngày được chấp nhận: 13/03/2026

hiệu cho ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC) và u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma). NSE được xem như là dấu ấn được lựa chọn đầu tiên trong theo dõi ung thư phổi tế bào nhỏ và có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng, theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện tái phát.³⁻⁵

Hiện nay, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về giá trị của sự phối hợp hai dấu ấn ProGRP và NSE trong chẩn đoán SCLC; chẩn đoán phân biệt giữa SCLC và NSCLC. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: đánh giá giá trị của sự phối hợp hai dấu ấn ProGRP, NSE huyết thanh trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nhóm chứng: 60 người khỏe mạnh không bị bệnh phổi và các bệnh khác. được khám sức khỏe sàng lọc ung thư tại Phòng khám Đa khoa Theo yêu cầu, Bệnh viện Phổi Trung ương.

Nhóm bệnh NSCLC: 60 người bệnh (NB) được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ, mới vào viện, được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Phổi Trung ương.

Nhóm bệnh SCLC: 60 người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư phổi tế bào nhỏ và điều trị tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Phổi Trung ương.

Có đủ xét nghiệm 2 dấu ấn ung thư ProGRP, NSE huyết thanh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định người bệnh SCLC

Người bệnh được chẩn đoán xác định là SCLC bằng phương pháp mô bệnh học và được điều trị đủ phác đồ tại Bệnh viện Phổi Trung ương theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu của Bộ Y tế năm 2020.⁶

Lâm sàng: Ho, ho máu, đau ngực, khó thở tăng dần...

Cận lâm sàng:

- Chụp X-quang phổi thường quy.
- Chụp cắt lớp vi tính.
- Chụp MRI (Magnetic Resonance Imaging - Cộng hưởng từ).
- Xạ hình xương.
- Nội soi phế quản.
- Sinh thiết phổi xuyên thành ngực.
- Mô bệnh học: có tế bào ác tính trong dịch màng phổi/mảnh sinh thiết/mô bệnh.^{4,6}

1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Người bệnh được chẩn đoán xác định là SCLC.

Người bệnh > 18 tuổi và chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Có đầy đủ xét nghiệm và hồ sơ bệnh án.

1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Mắc từ 2 loại ung thư trở lên trong vòng 3 năm gần đây.

Người bệnh đã được điều trị ung thư trước đó.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả, hồi cứu có phân tích, so sánh

Chọn mẫu

Toàn bộ người bệnh được chẩn đoán SCLC tại Bệnh viện Phổi Trung ương trong thời gian nghiên cứu đến khi đủ số lượng theo cỡ mẫu.

Cỡ mẫu

Thuận tiện. Chọn được 60 người bệnh SCLC, 60 người bệnh NSCLC và 60 người khỏe mạnh đủ tiêu chuẩn cho nghiên cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 5/2024 - 5/2025.

Các bước tiến hành

- Bước 1. Khám bệnh lúc vào viện theo bệnh án mẫu.
- Bước 2. Chẩn đoán hình ảnh: hình ảnh khối u. Chụp sọ não. Siêu âm, nội soi sinh thiết.
- Bước 3. Giải phẫu bệnh: mô bệnh học chẩn đoán ung thư.
- Bước 4. Định lượng nồng độ ProGRP, NSE huyết thanh.

Phương pháp định lượng nồng độ ProGRP, NSE huyết thanh

Bệnh phẩm: máu.

Nguyên lý: miễn dịch điện hóa phát quang, bắt cặp.

Thời kỳ ủ đầu tiên: 20 μ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng ProGRP/NSE đánh dấu biotin, và một kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng ProGRP/NSE đánh dấu phức hợp rutheniuma) 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.

Hóa chất: Hóa chất xét nghiệm ProGRP, NSE do Hãng Roche sản xuất.

Kiểm soát chất lượng xét nghiệm: Nội kiểm hàng ngày. Các yếu tố nhiễu có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm: máu vỡ hồng cầu, huyết tương đục... Quản lý Chất lượng xét nghiệm theo Quyết định 2429 của Bộ Y tế.

Nồng độ ProGRP, NSE được định lượng bởi máy miễn dịch Cobas Pro và sản xuất bởi hãng Roche. Giá trị tham chiếu: ProGRP $\leq$ 50 pg/ml; NSE $\leq$ 15 ng/ml.

Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Với các biến định lượng dùng thuật toán t - student. Với các biến định tính: χ^2 hoặc Fisher (nếu > 10% số ô bảng 2 x 2 có tần suất lý thuyết < 5). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Cách tính độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) của các xét nghiệm nghiên cứu. ROC (Receiver Operating Characteristic): Diện tích dưới đường cong.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học, Bệnh viện Phổi Trung ương. Quyết định: Về việc phê duyệt đề tài nghiên cứu khoa học. Mã số 759/2025/NCKH. Số 2011/ QĐ - BVPTU¹, ngày 2/12/2025.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm bệnh SCLC, tỷ lệ (n, %)	Nhóm bệnh NSCLC, tỷ lệ (n, %)	Nhóm chứng, tỷ lệ (n, %)
Nhóm tuổi	< 55 tuổi	11 (18,3)	14 (23,3)	22 (36,7)
	55 - 70 tuổi	39 (65,0)	12 (20,0)	25 (41,7)
	> 70 tuổi	10 (16,7)	34 (56,7)	13 (21,6)
Giới	Nam	55 (91,67)	37 (61,7)	35 (58,3)
	Nữ	5 (8,33)	23 (38,3)	25 (41,7)
Tổng		60 (100,0)	60 (100,0)	60 (100,0)

Nhóm tuổi 55 - 70 ở người bệnh SCLC chiếm tỷ lệ cao nhất 65%. Nhóm tuổi > 70 ở người bệnh NSCLC chiếm tỷ lệ cao nhất 56,7%.

Nhóm tuổi 55 - 70 ở nhóm chứng chiếm tỷ lệ cao nhất 41,7%. Ở cả 3 nhóm nghiên cứu thì tỷ lệ giới nam đều cao hơn nữ.

Bảng 2. Đặc điểm về giai đoạn bệnh của nhóm bệnh SCLC và nhóm bệnh NSCLC

Giai đoạn	Nhóm bệnh SCLC, tỷ lệ (n, %)	Nhóm bệnh NSCLC, tỷ lệ (n, %)
I	2 (3,3)	3 (5,0)
II	1 (1,7)	4 (6,7)
IIIA	1 (1,7)	5 (8,3)
IIIB	13 (21,7)	15 (25,0)
IV	43 (71,7)	33 (55,0)
Tổng	60 (100,0)	60 (100,0)

Ở giai đoạn muộn IIIB + IV ở cả hai nhóm bệnh SCLC và NSCLC đều chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt là 93,4%; 80,0%.

2. Nồng độ ProGRP, NSE của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Nồng độ ProGRP của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	ProGRP (pg/ml)				
	n	Median	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Nhóm chứng (1)	60	37,4	37,02 $\pm$ 9,36	19,0	59,2
Nhóm bệnh NSCLC (2)	60	41,55	46,68 $\pm$ 24,41	19,0	158,5
Nhóm bệnh SCLC (3)	60	418,6	1574,65 $\pm$ 2814,64	31,6	14714,0
Tổng số	180				

Nhóm nghiên cứu	ProGRP (pg/ml)				
	n	Median	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
P(1,2)			> 0,05		
P(1,3)			< 0,001		
P(2,3)			< 0,001		

Trung vị nồng độ ProGRP của nhóm bệnh SCLC cao nhất là 418,6 pg/ml với $p < 0,001$.

Bảng 4. Nồng độ NSE của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	NSE (ng/ml)				
	n	Median	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Nhóm chứng (1)	60	10,76	5,35 $\pm$ 20,49	5,0	19,0
Nhóm bệnh NSCLC (2)	60	13,58	14,14 $\pm$ 3,68	8,0	22,24
Nhóm bệnh SCLC (3)	60	64,38	94,93 $\pm$ 98,37	10,0	456,0
Tổng số	180				
P (1,3)			< 0,001		
P (1,2)			> 0,05		
P (2,3)			< 0,001		

Trung vị nồng độ NSE của nhóm bệnh SCLC cao nhất là 64,38 ng/ml với $p < 0,001$.

Bảng 5. Nồng độ ProGRP của nhóm bệnh SCLC theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	n	ProGRP (pg/ml)			
		Trung vị	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
I + II + IIIA	4	33,45	37,28 $\pm$ 8,96	31,6	50,6
IIIB + IV	56	512,70	1684,46 $\pm$ 2883,43	31,9	14714,0
p	60		< 0,001		

Nhận xét: Trung vị nồng độ ProGRP của người bệnh SCLC lúc mới vào viện, giai đoạn IIIB + IV cao hơn so với giai đoạn I + II + IIIA là 512,7 so với 33,45 pg/ml; với $p < 0,001$.

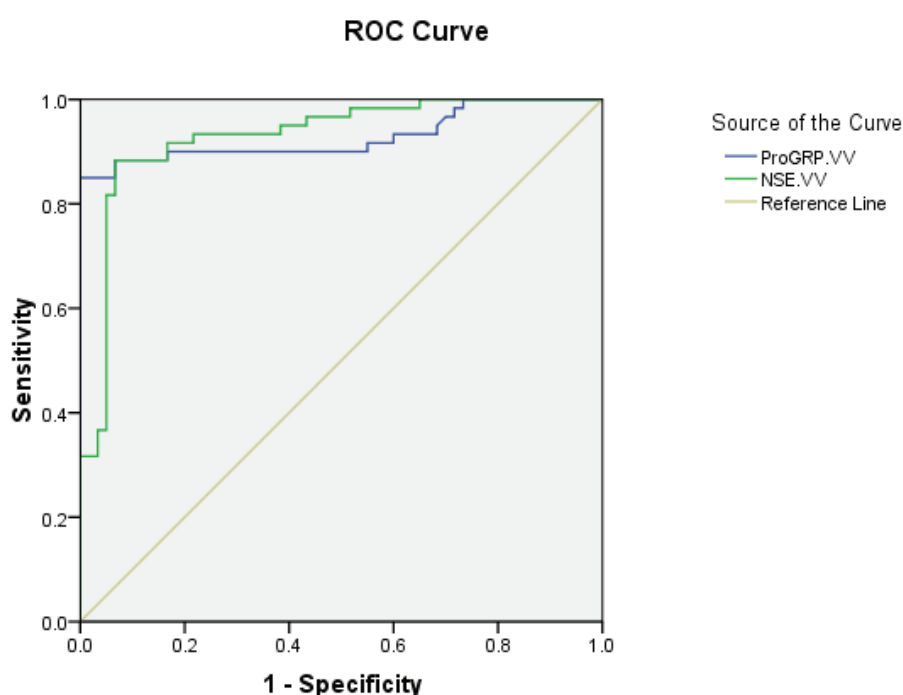
Bảng 6. Nồng độ NSE của nhóm bệnh SCLC theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	n	NSE (ng/ml)			
		Trung vị	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
I + II + IIIA	4	17,76	17,74 $\pm$ 3,23	10,0	22,0

Giai đoạn bệnh	n	NSE (ng/ml)			
		Trung vị	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
IIIB + IV	56	72,14	100,44 $\pm$ 99,58	14,0	456,0
p	60		< 0,001		

Nhận xét: Trung vị nồng độ NSE của người bệnh SCLC lúc mới vào viện, giai đoạn IIIB + IV cao hơn so với giai đoạn I + II + IIIA là 72,14 so với 17,76 pg/ml; với $p < 0,001$.

3. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm ProGRP, NSE huyết thanh



Diagonal segments are produced by ties.

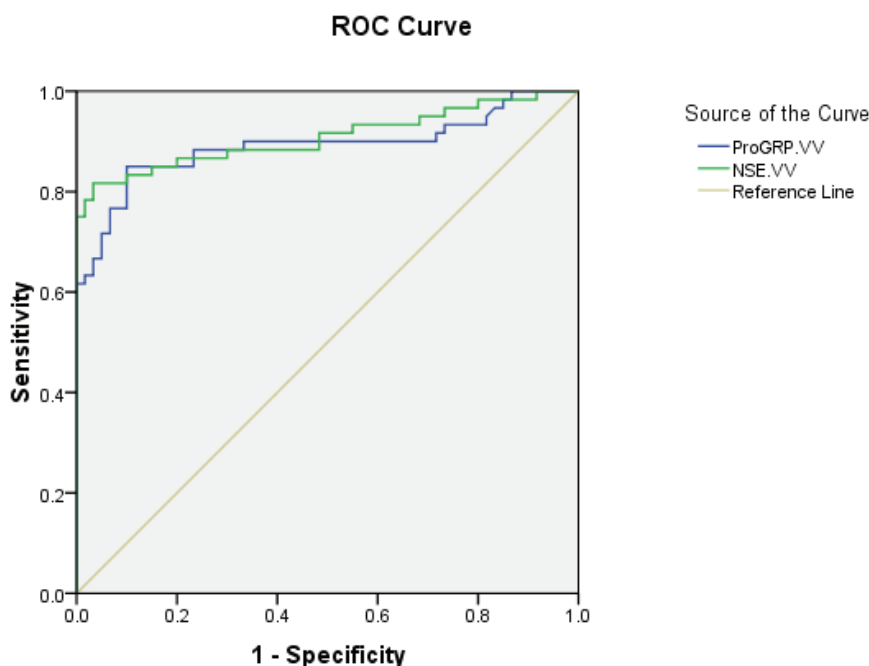
Biểu đồ 1. Đường cong ROC trong ung thư phổi tế bào nhỏ

Điểm cắt của ProGRP trong chẩn đoán SCLC là 57,6 pg/ml, độ nhạy 88,3%, độ đặc hiệu là 93,3% với AUC là 0,929.

Điểm cắt của NSE trong chẩn đoán SCLC là 14,31 ng/ml, độ nhạy 88,3%, độ đặc hiệu là

83,3% với AUC là 0,929.

Kết hợp hai dấu ấn ung thư ProGRP + NSE trong chẩn đoán SCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 85,5%; 95,5% với AUC là 0,912.



Diagonal segments are produced by ties.

Biểu đồ 2. Đường cong ROC phân biệt SCLC và NSCLC

Điểm cắt của ProGRP trong chẩn đoán phân biệt giữa SCLC và NSCLC là 61,4 pg/ml, độ nhạy 85,0%, độ đặc hiệu là 90,0% với AUC là 0,891.

Điểm cắt của NSE trong chẩn đoán phân biệt giữa SCLC và NSCLC là 17,92 ng/ml, độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu là 80,0% với AUC là 0,908.

Kết hợp hai dấu ấn ung thư ProGRP + NSE trong chẩn đoán phân biệt SCLC với NSCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 83,5%; 93,5% với AUC là 0,902.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của người bệnh SCLC là 63,5 (45 - 91); nhóm tuổi ≥ 55 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 49 người bệnh (81,7%). Nam nhiều hơn nữ là 55 người bệnh (91,67%) so với 5 người bệnh (8,33%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi

giống như các tác giả khác.

Kết quả nghiên cứu của GAO Jie (2022), độ tuổi trung bình là $(65,2 \pm 9,64)$; nam cao hơn nữ là 72,9% so với 16%.⁴ Kết quả nghiên cứu của Hyung-Joo Oh et al (2016), độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 69; nam cao hơn nữ là 81,9% so với 18,1%.⁷

Nhìn chung, các nghiên cứu trong và ngoài nước đều ghi nhận UTPTBN thường xảy ra ở người lớn tuổi (50 - 69 tuổi), chứng tỏ sống càng lâu thì khả năng tích lũy các yếu tố nguy cơ càng nhiều. Nam thường gặp nhiều hơn nữ. Sự khác biệt tỷ lệ ung thư phổi giữa nam và nữ theo chúng tôi liên quan đến hút thuốc lá.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở giai đoạn muộn IIIB + IV ở cả hai nhóm bệnh SCLC và NSCLC đều chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt là 93,4%; 80,0%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của MING LI và cộng sự (2020),

giai đoạn lan tràn chiếm tỷ lệ nhiều nhất 97 người bệnh (80,8%) cao hơn so với giai đoạn khu trú là 23 người bệnh (19,2%).⁸

Nghiên cứu của Ping Wang và cộng sự (2025), giai đoạn lan tràn chiếm tỷ lệ nhiều nhất 46 người bệnh (54,76%) cao hơn so với giai đoạn khu trú là 38 người bệnh (45,24%).⁹

Nguyên nhân chính của sự khác biệt về giai đoạn là do cỡ mẫu, có lẽ do Bệnh viện Phổi Trung ương là tuyến cuối điều trị và người bệnh đến ở giai đoạn muộn nên số lượng người bệnh ở giai đoạn cuối chiếm tỷ lệ rất cao và cao hơn các tác giả khác.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trung vị nồng độ ProGRP của nhóm bệnh SCLC cao nhất là 418,6 (31,6 - 14714,0) pg/ml với $p < 0,001$. Trung vị nồng độ NSE của nhóm bệnh SCLC cao nhất là 64,38 (10,0 - 456,0) ng/ml với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của Gao Jie và cộng sự (2022), trung bình nồng độ ProGRP, NSE ở nhóm bệnh cao hơn nhóm bệnh phổi lành tính lần lượt là 774,0 (211,81 - 2663,87) pg/ml so với 39,63 (31,38 - 51,25) pg/ml; 24,5 (16,13 - 61,25) ng/ml so với 11,99 (9,08 - 15,53) ng/ml với $p < 0,05$.⁵

Nghiên cứu của Chen S (2022), trung bình nồng độ ProGRP, NSE ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng lần lượt là 535,85 (66,53 - 2924,25) pg/ml so với 38,05 (32,92 - 47,07) pg/ml; 32,5 (15,37 - 83,28) ng/ml so với 11,27 (10,28 - 13,04) ng/ml với $p < 0,001$.¹⁰

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trung vị nồng độ ProGRP của người bệnh SCLC lúc mới vào viện, giai đoạn IIIB + IV cao hơn so với giai đoạn I + II + IIIA là 512,7 so với 33,45 pg/ml; với $p < 0,001$. Trung vị nồng độ NSE của người bệnh SCLC lúc mới vào viện, giai đoạn IIIB + IV cao hơn so với giai đoạn I + II + IIIA là 72,14 so với 17,76 pg/ml; với $p < 0,001$.

Kết quả nghiên cứu của Yan PENG (2016),

Trung vị nồng độ ProGRP của người bệnh SCLC lúc mới vào viện, giai đoạn lan tràn cao hơn so với giai đoạn khu trú là 1030,19 so với 347,85 pg/ml; với $p < 0,001$. Trung vị nồng độ NSE của người bệnh SCLC lúc mới vào viện, giai đoạn lan tràn cao hơn so với giai đoạn khu trú là 71,42 so với 27,95 pg/ml; với $p < 0,001$.¹¹

Sự khác biệt giữa các nồng độ dấu ấn ung thư ở các nghiên cứu là khác nhau, có thể do cách chọn cỡ mẫu trong nghiên cứu khác nhau. Ở giai đoạn muộn của bệnh, các dấu ấn ung thư được tiết ra càng nhiều, nồng độ các dấu ấn ung thư ProGRP, NSE càng cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với lý thuyết và các nghiên cứu của các tác giả khác.

Peptide giải phóng progesterin (progastrin-releasing peptide: ProGRP) là một tiền chất của một hormone neuropeptide có tên là peptide giải phóng gastrin (gastrin-releasing peptide: GRP), gồm 27 gốc acid amin, có khối lượng phân tử 14 kD. ProGRP có mặt trong các sợi thần kinh, não, các tế bào thần kinh nội tiết trong biểu mô cuống phổi của bào thai, phổi trẻ sơ sinh và cũng được sản xuất bởi các tế bào ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC). Peptide giải phóng gastrin (GRP) là một hormone đường ruột thường được sản xuất bởi các tế bào SCLC, vì vậy nó hữu ích trong việc chẩn đoán bệnh nhân mắc SCLC. Trong vòng 2 năm sau khi sinh, nồng độ ProGRP giảm nhanh chóng và sau đó giảm dần trong thời thơ ấu xuống mức giới hạn trên của mức bình thường ở người lớn. Nồng độ GRP huyết thanh ở người khỏe mạnh dao động từ 10,0 đến 54,2 pg/ml, trong khi ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhỏ (SCLC) có di căn não, nồng độ GRP cao gấp 6 lần. Trong khi phần lớn bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhỏ (SCLC) có nồng độ ProGRP tăng cao và thường rất cao, chỉ có 7 - 13% ung thư không phải tế bào

nhỏ có biểu hiện này, chủ yếu ở giai đoạn tiến triển của bệnh.

NSE (neuron-specific enolase hay γ -enolase) là một isoenzyme của enzyme enolase (EC 4.2.1.11). Nồng độ NSE huyết thanh tăng > 25 ng/mL được phát hiện ở 72% các trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ trong khi chỉ tăng ở khoảng 8% trong các thể ung thư phổi khác. Về mức độ tăng của NSE theo mức độ bệnh, sự tăng NSE có liên quan đến giai đoạn lâm sàng. Khi ung thư phổi tế bào nhỏ còn chưa xâm lấn, mức độ tăng của NSE gặp ở 80,7% số bệnh nhân, trong khi ở giai đoạn khối u lan tỏa, mức độ tăng của NSE tăng đến 90,2% số bệnh nhân. Tuy nhiên, sự tăng NSE huyết tương không liên quan với vị trí di căn của ung thư phổi tế bào nhỏ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong chẩn đoán SCLC, xét nghiệm ProGRP có độ nhạy 88,3%, độ đặc hiệu 93,3% với AUC 0,929. Xét nghiệm NSE có độ nhạy 88,3%, độ đặc hiệu 83,3% với AUC 0,929. Kết hợp hai dấu ấn ProGRP + NSE trong chẩn đoán SCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 85,5%; 95,5% với AUC là 0,912.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong chẩn đoán phân biệt giữa SCLC và NSCLC, xét nghiệm ProGRP có độ nhạy 85,0%, độ đặc hiệu 90,0% với AUC là 0,891. Xét nghiệm NSE có độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 80,0% với AUC 0,908. Kết hợp hai dấu ấn ung thư ProGRP + NSE có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 83,5%; 93,5% với AUC 0,902.

Nghiên cứu của Gao Jie và cộng sự (2022), Điểm cắt của ProGRP trong chẩn đoán SCLC là 98,45 pg/ml, độ nhạy 83,1%, độ đặc hiệu là 98% với AUC là 0,942. Điểm cắt của NSE trong chẩn đoán SCLC là 15,73 ng/ml, độ nhạy 78%, độ đặc hiệu là 75,5% với AUC là 0,815. Kết hợp hai chỉ số ProGRP + NSE trong chẩn đoán SCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt

là 88,1%; 98,0% với AUC là 0,952.⁵

Chen S (2022), điểm cắt của ProGRP trong chẩn đoán SCLC là 69,2 pg/ml với AUC là 0,904. Điểm cắt của NSE trong chẩn đoán SCLC là 16,3 ng/ml với AUC là 0,782. Kết hợp hai chỉ số ProGRP + NSE trong chẩn đoán SCLC, AUC là 0,925.¹⁰

Mao CY (2015), chỉ ra rằng độ nhạy và độ đặc hiệu của sự kết hợp NSE và ProGRP trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ tương ứng là 88% và 81%, còn độ chính xác (diện tích dưới đường cong ROC) là $93,79 \pm 1,08\%$.¹²

Li Li (2023), điểm cắt của ProGRP trong chẩn đoán SCLC là 65 pg/ml, độ nhạy 77,45 %, độ đặc hiệu là 86,67% với AUC là 0,759. Điểm cắt của NSE trong chẩn đoán SCLC là 20 ng/ml, độ nhạy 60,78%, độ đặc hiệu là 81,11% với AUC là 0,642.¹³

Độ nhạy, độ đặc hiệu của các nghiên cứu khác nhau phụ thuộc vào cỡ mẫu nghiên cứu và phương pháp đo dấu ấn ung thư trong huyết tương/huyết thanh. Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác và chúng tôi sử dụng phương pháp điện hóa phát quang, do vậy độ nhạy, độ đặc hiệu khá cao. Mặt khác, nồng độ dấu ấn ung thư còn tăng theo giai đoạn bệnh, số người bệnh ở giai đoạn muộn trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 93,33% ở giai đoạn IIIB và IV, do đó cũng có thể là một lý do mà độ nhạy của chúng tôi khác các tác giả khác. Vì đa số người bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn muộn (IIIB-IV), điều này phản ánh thực trạng chẩn đoán muộn tại Việt Nam, nên đó là vai trò cần thiết và cấp bách của xét nghiệm dấu ấn sinh học trong phát hiện sớm ung thư để các nhà lâm sàng có phương thức điều trị đúng và kịp thời đối với mỗi người bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước. Xét nghiệm ProGRP có độ đặc hiệu cao, giúp phân

biệt SCLC với các bệnh phổi lành tính hoặc NSCLC. NSE tuy ít đặc hiệu hơn nhưng vẫn hữu ích khi kết hợp với ProGRP làm tăng độ nhạy cho xét nghiệm.

Như vậy, ProGRP và NSE không chỉ có giá trị chẩn đoán mà còn hữu ích trong theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện tái phát, điều này đã được nhiều nghiên cứu quốc tế chứng minh.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu được tiến hành tại một bệnh viện chuyên khoa tuyến trung ương, nên kết quả có thể chưa phản ánh đầy đủ tình hình ở các cơ sở y tế khác, đặc biệt tuyến tỉnh/huyện. Chưa có dữ liệu theo dõi dài hạn để đánh giá giá trị tiên lượng và phát hiện tái phát. Đây là nghiên cứu cắt ngang, chưa theo dõi động học nồng độ ProGRP/NSE trong quá trình điều trị; chưa phân tích sâu mối liên quan với các đặc điểm di căn cụ thể. Do đó, chúng tôi cần làm thêm những nghiên cứu sâu hơn với số lượng người bệnh nhiều hơn với thời gian dài hơn để khắc phục những hạn chế ở đề tài này.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

Kết hợp hai chỉ số ProGRP + NSE trong chẩn đoán xác định SCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 85,5%; 95,5%.

Kết hợp hai dấu ấn ung thư ProGRP + NSE trong chẩn đoán phân biệt SCLC với NSCLC, có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 83,5%; 93,5%.

ProGRP là dấu ấn sinh học có độ đặc hiệu cao hơn, trong khi NSE bổ trợ về độ nhạy. Khi kết hợp hai dấu ấn ung thư ProGRP, NSE huyết thanh làm cho độ nhạy giảm, tăng độ đặc hiệu trong chẩn đoán xác định SCLC cũng như trong chẩn đoán phân biệt giữa SCLC và NSCLC. Kết hợp cả hai xét nghiệm giúp tăng độ chính

xác chẩn đoán, đặc biệt trong bối cảnh người bệnh thường đến viện ở giai đoạn muộn.

Như vậy, ProGRP, NSE có thể được sử dụng như dấu ấn sinh học để hỗ trợ chẩn đoán, phân loại giai đoạn bệnh, tiên lượng và theo dõi điều trị người bệnh SCLC từ đó làm tăng chất lượng điều trị SCLC tại Việt Nam.

ĐỀ XUẤT CỦA CHÚNG TÔI

Xét nghiệm ProGRP và NSE nên được đưa vào quy trình chẩn đoán chuẩn tại các bệnh viện chuyên khoa phổi ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel, et al. Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2025; 75(1): 10-45. doi:10.3322/caac.21871.
2. Bray F, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.
3. Trường Đại học Y Hà Nội. Hóa sinh lâm sàng. Nhà Xuất bản Y học; 2013.
4. Bộ Y tế. Quyết định về việc ban hành tài liệu "Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh." Published online 2014. Số: 320 /QĐ-BYT.
5. GAO Jie, et al. Diagnostic value of serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, SCCAg, NSE and ProGRP for lung cancers of different pathological types. *J South Med Univ*. 2022, 42(6): 886-891.
6. Bộ Y tế. Ung thư phổi tế bào nhỏ. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 04 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Nhà Xuất bản Y học Hà Nội - 2020. p242-254.
7. Hyung-Joo Oh, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic

biomarker of small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016;8(9):2530-2537. doi: 10.21037/jtd.2016.08.72.

8. Ming Li, et al. Decline in serum progastrinreleasing peptide predicts the response of patients with small cell lung cancer to chemotherapy. *Oncology Letters.* 2020;20:301. DOI: 10.3892/ol.2020.12164.

9. Ping Wang, et al. Diagnostic value and therapeutic efficacy of serum levels of pro-gastrin-releasing peptide precursor (progrp) and neuron-specific enolase (nse) in patients with lung cancer. *J Med Biochem.* 2025;44:945-954. DOI: 10.5937/jomb0-50852.

10. Chen S, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Tumor Markers in Patients

With Lung Cancer. Published online January 11, 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-1145818/v2.

11. Yan PENG, et al. Utility of NSE, ProGRP and LDH in Diagnosis and Treatment in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Chin J Lung Cancer.* September 2016, Vol.19, No.9.

12. Mao CY, Kai XU, Lai YY, et al. Systematic review of value of combined detection of ProGRP/NSE in diagnosis of small cell lung cancer patients. *Clinical Research.* 2015, 15(4): 452-456.

13. Li Li, et al. Evaluating the diagnostic and prognostic value of serum TuM2-PK, NSE, and ProGRP in small cell lung cancer. *J Clin Lab Anal.* 2023;37:e24865. <https://doi.org/10.1002/jcla.24865>.

Summary

THE VALUE OF COMBINING TWO CANCER MARKERS PROGRP, NSE SERUM IN DIAGNOSIS OF SMALL CELL LUNG CANCER AT THE NATIONAL LUNG HOSPITAL

The study was conducted to assess the value of the distribution of 2 markers (ProGRP and NSE) serum in the diagnosis of small cell lung cancer (SCLC) at the National Lung Hospital from May 2024 to May 2025: 60 inpatients with small cell lung cancer (SCLC patient group), 60 inpatients with non small cell lung cancer (NSCLC patient group) and 60 healthy individuals (control group) were selected. Results: Concentrations median of ProGRP, NSE in the patient group were highest by 418.6 and 64.38 pg/ml, with $p < 0.001$. The cutoff point, sensitivity, specificity and AUC for ProGRP, NSE in the diagnosis of SCLC were 57.6; 14.31 pg/ml; 88.3%; 88.3 and 93.3%; 83.3% and 0.929; 0.929. Combining the 2 markers in the diagnosis of SCLC showed sensitivity and specificity of 85.5% and 95.5% with AUC 0.912. In the differential diagnosis of SCLC from NSCLC, combined markers showed sensitivity and specificity of 83.5% and 93.5% with AUC of 0.902.

Keywords: Combination, PROGRP, NSE SERUM, DIAGNOSIS OF SCLC, National Lung Hospital.