

# NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA NỒNG ĐỘ HE 4 HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN U BUỒNG TRỨNG

Vũ Bà Quyết, Đặng Quang Hùng  
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

## Tóm tắt

Mô Nghiên cứu giá trị của nồng độ của HE4 và HE4 phối hợp với CA125 trong chẩn đoán UBT. Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang của 126 Bệnh nhân khám, phẫu thuật tại bệnh viện PSTU từ 12/2013 đến 3/2014. Tất cả các Bệnh nhân đều có đầy đủ thông tin cá nhân, siêu âm, xét nghiệm nồng độ HE4 và CA 125 huyết thanh trên máy ARCHITECT, kit HE4 của hãng ARCHITECT, được phẫu thuật tại viện và có kết quả mô bệnh học. **Kết quả:** Nồng độ HE4 của nhóm u lành tính trung bình là 49,7 pmol/l ở nhóm còn kinh và 62,4 ở nhóm mãn kinh (thấp hơn ngưỡng quy ước lần lượt là 70 pmol/l và 140 pmol/l), nhóm u ác tính và ung thư biểu mô có nồng độ HE4 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u lành tính. Với mức 95CI, HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 94,7, ở nhóm bệnh nhân còn kinh, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,6% và 96,9%, ở nhóm bệnh nhân mãn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 77,8%. Ở mức 95CI, kết hợp CA 125 và HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 86,7%. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm bệnh nhân còn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 42,9% và 100,0%. Ở nhóm bệnh nhân mãn kinh, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 85,7%. Kết quả nghiên cứu đã được so sánh và bàn luận.

**Từ khóa:** HE4, CA 125, Ung thư buồng trứng, u buồng trứng, ROMA.

## Abstract

**REREARCH VALUATION OF SERUM HE4 CONCERNTRATION IN DIAGNOSIS OF OVARIAN TUMORS**

Ovarian cancer is a gynecologic disease that have a high prevalence and is often diagnosed at advanced stage. CA125 is a well known marker of ovarian cancer, it has limited sensitivity and specificity for early cancers, many of which are potentially curable. **Subjects and Methods:** cross-sectional descriptive, 126 patients including the examined and operated patients at the NHOG from 12/2013 to 3/2014. All patients have complete personal information, ultrasound, concentrations of serum HE4 and CA 125 on ARCHITECT test, ARCHITECT HE4 kits, pathological results. **Results:** The concentration HE4 average of benign group is 49,7 pmol/l in the pre-menopausal group and 62,4 pmol/l in postmenopausal group (the estimated level is lower than 70 pmol/l and 140 pmol/l), the acute group and the epithellia carcinoma group has serum HE4 concentrations higher than the benign tumors with statistical significance. With 95CI, HE4 is sensitive and specificity with 63,6% then 94,7%. In pre-menopausal group, the sensitivity and specificity is 66,6% and 96,9%, in postmenopausal group, the sensitivity and specificity is 60,0% and 77,8%. At 95% CI, CA 125 combine with HE4 have sensitivity and specificity 63,6% and 86,7%. According to menstrual period, the sensitivity and specificity in pre-menopausal group is 42,9% and 100%. In postmenopausal patients, the sensitivity and specificity is 60,0% and respectively 85,7%. **Conclusions:** HE4 is superior to CA125 in discrimination ovarian cancer form benign ones. The major advantage of HE4 lies in its specificity. However, we see no benefit from combining both markers in clinical practice.

**Keywords:** HE4, CA125, Ovarian cancer, ovarian tumor, ROMA.

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư (UT) phụ khoa là bệnh thường gặp. Theo báo cáo, có hơn 63.000 phụ nữ ung thư buồng trứng (UTBT) và nội mạc tử cung được chẩn đoán (trong đó có 21.550 ung thư biểu mô buồng trứng- UTBMBT) và 22.000 trường hợp tử vong do các bệnh này tại Hoa Kỳ trong năm 2009 và là nguyên nhân gây tử vong thứ 2

trong tổng số các nguyên nhân gây tử vong ở phụ nữ. Chẩn đoán sinh thiết trước phẫu thuật như với ung thư cổ tử cung ở nhóm bệnh nhân này là không khả thi do việc tiếp cận mô u khó khăn. Tỷ lệ tử vong cao của UTBT chủ yếu là do phát hiện bệnh trễ và xu hướng di căn, tái phát cao của bệnh. Phát hiện UTBT giai đoạn sớm có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 92%, trong khi tỉ lệ sống thêm 5 năm

toàn bộ của UTBT là < 50%. Trước đây, CA 125 được sử dụng khá phổ biến song hạn chế trong chẩn đoán phân biệt u lành tính/ác tính cũng như vị trí nguyên phát của ung thư và độ nhạy thấp đã thúc đẩy những nỗ lực tích cực trong việc tìm kiếm dấu ấn sinh học mới có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Việc phát hiện ra dấu ấn HE 4 huyết thanh cho thấy nhiều ưu điểm hơn so với CA 125 và đã được chứng minh [1-3]. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về giá trị của HE4 trong chẩn đoán UTBT còn rất ít, bởi vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4, HE4 kết hợp CA 125 và chỉ số ROMA trong chẩn đoán ung thư buồng trứng.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 126 trường hợp u buồng trứng được khám và phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có đủ thông tin cá nhân, các triệu chứng lâm sàng, kết quả siêu âm theo phân loại Tokyo, nồng độ CA125 và HE4 huyết thanh, có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

- Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu: Tất cả các trường hợp thiếu bất kỳ một trong những tiêu chuẩn chọn Bệnh nhân ở trên, Bệnh nhân đã phẫu thuật UBT ở nơi khác chuyển đến, Bệnh nhân có ung thư vùng tiểu khung không xác định được nguồn gốc u, Bệnh nhân có hai ung thư.

### 2.2. Thiết kế nghiên cứu

- Mô tả cắt ngang, tiến cứu.
- Cỡ mẫu: Chọn mẫu có chủ đích, không dùng công thức tính cỡ mẫu.

### 2.3. Biến số nghiên cứu

- Tuổi.
- Tình trạng kinh nguyệt: Còn kinh và mãn kinh.
- Hình ảnh siêu âm theo phân loại Tokyo.
- Nồng độ CA 125 và HE4 huyết thanh.
- Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật: Chia thành nhóm u biểu mô lành tính/ác tính, các u lành tính không phải biểu mô/ u ác tính không phải biểu mô/ các tổn thương viêm.

- Chỉ số ROMA.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu của HE4, độ nhạy, độ đặc hiệu của HE4 kết hợp CA125 với các UBT.

### 2.4. Quy trình nghiên cứu

- Khám, phỏng vấn các Bệnh nhân có UBT để thu thập các số liệu về tuổi, tình trạng kinh nguyệt.

- Thu thập các dữ liệu về kết quả siêu âm.

- Thu thập chỉ số ROMA, nồng độ CA125, HE4 huyết thanh của Bệnh nhân theo quy trình sau:

- + Lấy máu tĩnh mạch, ly tâm ở ≥ 10.000 RCF (Relative

Centrifugal Force) trong 10 phút trước khi xét nghiệm. Sau đó hút phần dịch trong sang cốc đựng mẫu hay ống tuýp thứ hai để chạy xét nghiệm. Xét nghiệm HE4 (Kit ARCHITECT HE4. Khoảng dao động đo: Khoảng nồng độ đo của xét nghiệm ARCHITECT HE4 là 20,0 pmol/L đến 1500,0 pmol/L).

- + Xét nghiệm nồng độ CA 125 máu: Lấy 2 ml máu tĩnh mạch cho vào ống xét nghiệm vô khuẩn có chất chống đông, không để vỡ hồng cầu do tác động cơ học cũng như để lâu, quay li tâm lấy huyết thanh để xét nghiệm CA 125. Xét nghiệm CA 125 trên máy ARCHITECT CA 125 II. Độ nhạy có thể phát hiện CA 125 từ 2U/ml.

- + Tính ROMA: Khi thực hiện cả xét nghiệm HE4 và CA 125 trên máy ARCHITECT, máy sẽ tự động tính toán chỉ số ROMA theo công thức đã cài đặt trên máy).

### 2.5. Xử lý số liệu:

Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 18.0, kiểm định  $\chi^2$ .

## 3. Kết quả nghiên cứu

**Bảng 3.1.** Phân bố typ u buồng trứng

	Nhóm ác tính		Nhóm lành tính		
	n	%	n	%	
Ung thư tuyến thanh dịch	3	2,4	U tuyến nang thanh dịch	33	26,2
Ung thư tuyến nhầy	1	0,7	U tuyến nhầy	8	6,3
Ung thư dạng nội mạc	1	0,7	Nang dạng nội mạc	32	25,4
Ung thư tế bào sáng	3	2,4	U tế bào mầm	39	30,9
Ung thư không biệt hóa	3	2,4	Tổng	112	89,7
U tế bào mầm ác tính	3	2,1			
Tổng	14	11,1			

Trong tổng số 126 bệnh nhân UBT, có 14 trường hợp u ác tính (trong đó có 12 trường hợp ung thư biểu mô) và 112 trường hợp u buồng trứng lành tính. Trong nhóm ung thư, các ung thư thanh dịch và không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (2,4% mỗi nhóm). Trong các u lành tính, nhóm u tế bào mầm chiếm nhiều nhất (30,9%), tiếp đến là các u tuyến thanh dịch lành tính (26,2%).

**Bảng 3.2.** Phân bố bệnh nhân theo tình trạng kinh nguyệt

	Phân bố chung (n=126)		Phân bố theo tình trạng kinh nguyệt nhóm UT biểu mô		
	Lành tính	Ác tính	Còn kinh	Mãn kinh	
Còn kinh	100	9	Ung thư tuyến thanh dịch	2	1
Mãn kinh	12	5	Ung thư tuyến nhầy	0	1
Tổng	112	14	Ung thư dạng nội mạc	1	0
			Ung thư tế bào sáng	2	1
			Ung thư không biệt hóa	1	2
			Tổng	6	5

Phân bố chung của 126 bệnh nhân theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy chỉ có 14 trường hợp mãn kinh (11,1%).

**Bảng 3.3.** Nồng độ CA125 và HE 4 huyết thanh trung bình (n=126)

		Lành tính (n=112)	Ác tính (n=14)	Ung thư biểu mô (n=12)	p
CA 125 (U/ml)		76,9	516,2	559,6	<0,0001
HE 4 (pmol/l)	Còn kinh	49,7	157,2	183,5	<0,0003
	Mãn kinh	62,4	360,8	360,8	

Nồng độ CA 125 huyết thanh nhóm u lành tính có mức trung bình là 516,2U/ml, cao hơn ngưỡng quy ước (<35U/ml); ở nhóm u ác tính và u biểu mô ác tính, nồng độ CA125 cao hơn rất nhiều, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm u lành tính. Tương tự, nồng độ HE4 của nhóm u lành tính trung bình là 49,7 pmol/l ở nhóm còn kinh và 62,4 ở nhóm mãn kinh (thấp hơn ngưỡng quy ước lần lượt là 70 pmol/l và 140 pmol/l), nhóm u ác tính và ung thư biểu mô có nồng độ HE4 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u lành tính. Nồng độ HE4 ở nhóm bệnh nhân mãn kinh cũng cao hơn nhóm chưa mãn kinh.

**Bảng 3.4.** Độ nhạy và độ đặc hiệu của HE4 với u biểu mô buồng trứng (n=85)

Tình trạng KN	Typ u	Nguy cơ thấp		Nguy cơ cao		Tổng	Độ nhạy (95% CI)	Độ đặc hiệu (95% CI)
		n	%	n	%			
Chung	Lành tính (75)	71		4		75	63,6%	94,7%
	Ác tính (11)	4		7		11		
Còn kinh	Lành tính	64		4			66,6%	96,9%
	Ác tính	2		4				
Mãn kinh	Lành tính	7		0			60,0%	77,8%
	Ác tính	2		3				

Ở mức 95CI, HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 94,7%. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm Bệnh nhân còn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,6% và 96,9%. Ở nhóm Bệnh nhân mãn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 77,8%.

**Bảng 3.5.** Độ nhạy, độ đặc hiệu của HE 4 phối hợp CA 125 chẩn đoán u biểu mô buồng trứng (n=85)

Tình trạng KN	Typ u	Nguy cơ thấp		Nguy cơ cao		Tổng	Độ nhạy (95% CI)	Độ đặc hiệu (95% CI)
		n	%	n	%			
Chung	Lành tính (75)	65		10		73	63,6%	86,7%
	Ác tính (11)	4		7		12		
Còn kinh	Lành tính	61		0			42,9%	100,0%
	Ác tính	4		3				
Mãn kinh	Lành tính	6		1			60,0%	85,7%
	Ác tính	2		3				

Ở mức 95CI, kết hợp CA 125 và HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 86,7%. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm Bệnh nhân còn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 42,9% và 100,0%. Ở nhóm Bệnh nhân mãn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 85,7%.

## 4. Bàn luận

Trước đây, một trong những xét nghiệm được tin cậy trong chẩn đoán UBT nói chung và các UTBT nói riêng đó là định lượng nồng độ CA 125 huyết thanh. Mặc dù được sử dụng khá phổ biến song CA125 bị hạn chế trong chẩn đoán phân biệt u lành tính/ác tính cũng như vị trí nguyên phát của ung thư và độ nhạy thấp đã thúc đẩy những nỗ lực tích cực trong việc tìm kiếm dấu ấn sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Việc phát hiện ra dấu ấn HE4 cho thấy có nhiều ưu điểm hơn so với CA 125 trong chẩn đoán và xác định nguy cơ của các UBT [1-3]. HE4 (WFDC2) lần đầu tiên được Kirchoff và CS xác định và giới thiệu khi sàng lọc cDNA của mô mầm tinh của người [4]. Những nghiên cứu sau này cho thấy sự biểu hiện của HE4 trong một số các mô bên ngoài của hệ thống sinh sản nam giới. Bằng phương pháp lai, Bingle và CS đã phát hiện biểu hiện mRNA HE4 trong phổi, thận và tuyến nước bọt. Galgano và CS phân tích mô hình biểu hiện HE4 trong các mô của người bình thường và bị bệnh ác tính bằng phương pháp microarray cDNA cho thấy HE4 thể hiện ở mức tương đối cao trong khí quản và tuyến nước bọt, tuyến tiền liệt, nội mạc tử cung và vú. HE4 ít hoặc không biểu hiện ở ruột kết, buồng trứng, gan, nhau thai, các tế bào máu ngoại vi và cơ xương bình thường. HE4 là một trong những gen bộc lộ thường xuyên nhất trong ung thư biểu mô buồng trứng [5]. Áp dụng xét nghiệm nồng độ HE4 vào chẩn đoán và phân tầng nguy cơ với các UBT ở Việt Nam mới chỉ là bước khởi đầu, chưa có nhiều nghiên cứu được công bố. Đây chính là lý do chúng tôi tiến hành nghiên cứu này. Trong nghiên cứu với tổng số 126 bệnh nhân có chẩn đoán xác định sau mổ là UBT có 14 trường hợp u ác tính (trong đó có 11 trường hợp ung thư biểu mô) và 112 trường hợp u biểu mô buồng trứng lành tính (75 trường hợp u biểu mô buồng trứng lành tính). Trong nhóm ung thư, các ung thư thành dịch và không biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (2,4% mỗi nhóm). Trong các u biểu mô lành tính, nhóm u thanh dịch và dạng nội mạc chiếm nhiều nhất (26,2% và 25,4%). Sự phân bố về typ mô bệnh học của các UBT loại biểu mô là có gần đủ các typ mô học theo phân loại của TCYTTG và những typ phổ biến nhất đều hiện diện, tuy nhiên số lượng lại ít so với nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã công bố vì lý do thời gian tiến hành nghiên cứu của chúng tôi ngắn. Các u mô đệm- dây sinh dục, u tế bào mầm ác tính cũng không nhiều song ít ảnh hưởng tới kết quả đánh giá vì >90% các UBT thuộc nhóm u biểu mô. Kết quả xét nghiệm nồng độ CA 125 và HE 4 huyết thanh cho

thấy nồng độ CA 125 huyết thanh nhóm u lành tính có mức trung bình là 76,9U/ml, cao hơn ngưỡng quy ước (<35U/ml); ở nhóm u ác tính và u biểu mô ác tính, nồng độ CA125 cao hơn rất nhiều, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm u lành tính. Tương tự, nồng độ HE4 của nhóm u lành tính trung bình ở cả hai nhóm chưa mãn kinh và mãn kinh lần lượt là 49,7 pmol/l và 62,4 pmol/l thấp hơn nhiều so với ngưỡng quy ước. Nhóm u ác tính và ung thư biểu mô có nồng độ HE4 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm u lành tính. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số tác giả khác như của Richard G. Moore và CS (2009) và của Drapkin R (2005) [2][3]. Theo Richard, nồng độ HE4 ở nhóm u lành tính là 50pM, ở nhóm u ác tính là 544pM. Nồng độ CA 125 ở nhóm lành tính là 67 U/ml và nhóm ác tính là 645 U/ml [2]. Huhtinen K và CS (2009) sử dụng phương pháp ELISA, nghiên cứu khảo nghiệm HE4 và CA125 huyết thanh của 129 bệnh nhân bị bệnh nội mạc, trong đó có 69 Bệnh nhân lạc nội mạc buồng trứng, 14 Bệnh nhân ung thư buồng trứng và 66 người khỏe mạnh. Kết quả: Nồng độ HE4 huyết thanh trung bình tăng lên đáng kể trong ung thư buồng trứng (1.125,4 pm) và ở những bệnh nhân bị ung thư nội mạc tử cung (99,2 pm) so với 40,5 pm ở người khỏe mạnh và 45,5 PM trong lạc nội mạc tử cung [6].

Tính độ nhạy và độ đặc hiệu của HE 4 trong chẩn đoán: Ở mức 95CI, HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 94,7 %. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm bệnh nhân còn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,6% và 96,9%. Ở nhóm bệnh nhân mãn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 77,8%. Simona Ferraro và CS [7] đã tổng hợp 15 nghiên cứu so sánh giá trị chẩn đoán của HE4 so với CA125 trong một phân tích Meta-analysis tiến hành năm 2013 cho thấy HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu dao động lần lượt là 64,7% - 96,9% và 83,3% - 100,0%. Nghiên cứu cũng cho thấy hiệu suất chẩn đoán của HE4 hơn hẳn CA25 với LR+ và LR- đối với HE4 là 13,0 (95% 8,2-20,7) và 0,23 (95% CI 0,19-0,28) và đối với CA25 là 4,2 (95% CI 3,1-5,6) và 0,27 (95% CI 0,23-0,31) [7]. Anastasi E và Cs (2010) thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá CA125 và HE4 trên các bệnh nhân ung thư buồng trứng so với bệnh ung thư khác (bao gồm 32 bệnh nhân UTBT, 49 bệnh nhân ung thư khác ngoài BT, 114 bệnh nhân lành tính và 72 mẫu máu của người bình thường). Kết quả: Không có bệnh nhân UT đại trực tràng (0/7 Bệnh nhân), 8/16 bệnh nhân ung thư vú và 2/26 UTCTC có nồng độ HE4 lớn hơn 150 pmol/L. Không bệnh nhân

nào trong số 86 bệnh nhân bệnh buồng trứng lành tính tăng nồng độ HE4. Tất cả 8 bệnh nhân UTBT tái phát đều có tỷ lệ HE4 tăng cao. Nghiên cứu này cho thấy HE4 có giá trị trong chẩn đoán ung thư buồng trứng và theo dõi tái phát [8].

Tính độ nhạy và độ đặc hiệu ở mức tin cậy mức 95-CI của sự kết hợp trong chẩn đoán của cả nồng độ CA 125 và HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 86,7%. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm bệnh nhân còn kinh, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 42,9% và 100,0%. Ở nhóm bệnh nhân mãn kinh, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 85,7%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn so với một số nghiên cứu khác ở nước ngoài. Thử nghiệm ROMA được thực hiện tại 12 cơ sở của nước Mỹ với 457 Bệnh nhân có đầy đủ kết quả chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT scan, MRI ) để tính toán điểm RMI (Remote Method Invocation). Trong số những bệnh nhân này có 123 bệnh nhân UTBT, 22 bệnh nhân UBT tiềm năng ác tính thấp và 312 bệnh nhân lành tính (có 212 phụ nữ tiền mãn kinh và 245 phụ nữ mãn kinh trong nghiên cứu). Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phù hợp trong chẩn đoán của cả 3 dấu ấn là 78,4%; độ nhạy là 75%, ROMA là 89%. Đối với UTBT giai đoạn I - II, ROMA là 85,3%, độ nhạy và RMI là 64,7%, ở ung thư giai đoạn cuối (III - IV), ROMA là 98,9 % và RMI là 93,0%. Nolen B và CS nghiên cứu ở 281 bệnh nhân mãn kinh có u lành tính và 433 bệnh nhân sau mãn kinh bị UTBT cho thấy CA125 và HE4 là sự kết hợp hai dấu hiệu tốt nhất với độ nhạy 83 % vào đặc hiệu 85% [9]. Thêm CEA, CYFRA 21-1, hoặc EGFR sự kết hợp CA125/HE4 cải thiện độ nhạy không đáng kể [9]. Theo các tác giả khác, cặp kết quả CA125 và HE4 cung cấp độ nhạy (92,9%), độ chính xác (96,3%) cao nhất nếu so với từng giá trị CA 125 hoặc HE 4 riêng lẻ trong xác định UTBT và các tổn thương nội mạc ở buồng trứng hoặc tử cung. Sự phối hợp kết quả định lượng HE4 và CA125 huyết thanh được coi là một dấu hiệu mới có giá trị cho việc cải thiện đáng kể chẩn đoán phân biệt giữa khối u ác tính và lành tính buồng trứng ở những bệnh nhân có nang nội mạc ở buồng trứng [6]. Moore RG và CS (2009) nghiên cứu thực hiện trên 531 bệnh nhân bao gồm 283 bệnh nhân sau mãn kinh và 248 bệnh nhân tiền mãn kinh bị UTBT hoặc UBT tiềm năng ác tính thấp được xét nghiệm CA 125 và HE4 huyết thanh. Kết quả: Độ nhạy 86,0% (95% CI : 80,1-90,8 %) ở độ đặc hiệu 74,7% (95% CI :69,8-79,2 %), chỉ có 6,2% số bệnh nhân UTBT bị phân vào nhóm tiềm năng ác tính thấp. Kết



hợp CA125 và HE4 cho phép phát hiện các u ác tính ở những bệnh nhân CA125 không tăng hoặc tăng dưới giới hạn chẩn đoán ung thư [2]. Nghiên cứu của Wang S và CS (2009) về nồng độ HE4 ở người bình thường và bệnh nhân UTBT cho thấy nồng độ HE4 pmol/L trung bình ở nhóm khỏe mạnh là  $34,1 \pm 5,6$  so với  $39,1 \pm 7,2$  trong u lành và  $248,7 \pm 364,5$  trong các nhóm u vùng chậu ác tính. Độ nhạy của HE4 là 86,7% và độ đặc hiệu là 98,0% [10]. Manolov V và Cs (2011) nghiên cứu trên 55 bệnh nhân UTBT được khẳng định bằng mô bệnh học có tuổi từ 25 đến 60. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 17/55 trường hợp tăng cả nồng độ HE4 và CA125, 30/55 trường hợp HE4 cao nhưng CA125 thấp. Do vậy, HE4 có giá trị hơn CA 125 trong chẩn đoán UTBT [11]. Molina R và CS (2011), thực hiện nghiên cứu ở 66 phụ nữ khỏe mạnh, 285 bệnh nhân bị bệnh phụ khoa lành tính, 33 Bệnh nhân ung thư phụ khoa không can thiệp và 143 với ung thư phụ khoa có can thiệp (111 Bệnh nhân UTBT). CA 125 và HE4 có ngưỡng chẩn đoán là 35 U/ml và 150 pmol/L, tương ứng. Kết quả: HE4, CA 125 có kết quả bất thường trong 1,5%; 13,6% phụ nữ khỏe mạnh và 1,1%, 30,2% số bệnh nhân bị bệnh lành tính. Trong số các bệnh nhân ung thư, HE4 (trái ngược với CA 125) có nồng độ cao hơn đáng kể trong ung thư buồng

trứng hơn so với u ác tính khác ( $p < 0.001$ ). Độ nhạy HE4 trong ung thư buồng trứng là 79,3%, CA 125 là 82,9%. HE4 có giá trị hơn với CA 125 trong chẩn đoán phân biệt các bệnh phụ khoa lành tính so với UTBT (0,952 so với 0,936).

## 5. Kết luận

Nghiên cứu độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ HE4 huyết thanh và phối hợp HE4 với CA 125, tính nguy cơ UTBT dựa trên chỉ số ROMA của 126 bệnh nhân UBT được chẩn đoán, phẫu thuật (có kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật để đối chiếu) tại bệnh viện Phụ sản TW chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Ở mức 95CI, HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 94,7%. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm bệnh nhân còn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 66,6% và 96,9%. Ở nhóm bệnh nhân mãn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 77,8%.

- Ở mức 95CI, kết hợp CA 125 và HE4 có độ nhạy và độ đặc hiệu chung lần lượt là 63,6% và 86,7%. Tính theo tình trạng kinh nguyệt cho thấy ở nhóm bệnh nhân còn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 42,9% và 100,0%. Ở nhóm bệnh nhân mãn kinh, độ độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 60,0% và 85,7%.

## Tài liệu tham khảo

1. Bergmann JF, Beaugrand M, Labadie H, Bidart JM, Bohuon C, CA 125 (ovarian tumour-associated antigen) in ascitic liver diseases. Clin. Chim. Acta. 1986; 155, 163–165.
2. Richard G, Moore D, Scott McMeekin, Amy K. Brown, Paul DiSilvestro M, Craig Milleetal, A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the rediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecologic Oncology, 2009; 112. 40-46.
3. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al, Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer Res. 2005; 65, 2162–2169.
4. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N, A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. Biol. Reprod. 1991; 45, 350–357.
5. Schaner ME, Ross DT, Ciaravino G et al, Gene expression patterns in ovarian carcinomas. Mol. Biol. Cell 2003; 14, 4376–4386.
6. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, Setälä M, Härkkö P et al, Serum HE4 Concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian

endometriotic cysts. Br J of Cancer. 2009; 100, 1315–1319.

7. Simona Ferraro, Federica Braga, Monica Lanzoni, Patrizia Boracchi, Elia Mario Biganzoli, Mauro Panteghini, Serum Human Epididymis Protein 4 vs Carbohydrate Antigen 125 for Ovarian Cancer Diagnosis. J Clin Pathol. 2013; 66(4): 273-281.

8. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG, HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. Tumor Biology . 2010; 31, 113–119.

9. Nolen B, Velikikhatnaya I, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. Gynecologic Oncology 2010; 117, 440–445.

10. Wang S, Dong L, Li H, Wang M, The Application of HE4 in Diagnosis of Gynecological Pelvic Malignant Tumor. Clin Oncol Cancer Res. 2009; 6, 72–74.

11. Manolov V, Marinov B, Vasilev V, Andreeva A. HE4-a new tumor marker for ovarian cancer. Akush Ginekol (Sofia). 2011; 50 Suppl 2:11-5.