

## ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ CEA TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Phạm Thị Phương<sup>1</sup>, Trịnh Lê Huy<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá sự thay đổi nồng độ CEA huyết thanh trước và sau điều trị ung thư đại trực tràng (UTĐTT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả lâm sàng hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 110 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01/2017 - 3/2019. **Kết quả:** Nồng độ CEA càng cao, khả năng bệnh ở giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV) càng cao. Tỷ lệ CEA (+) (CEA > 5 ng/ml) và nồng độ CEA trung bình của nhóm di căn hạch cao hơn rõ rệt so với nhóm chưa di căn hạch. Với ngưỡng 10,74 ng/ml, CEA có giá trị chẩn đoán sự di căn của bệnh với độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 85,9%; giá trị dự đoán dương tính 63,6%; giá trị dự đoán âm tính 94,8%. Sau điều trị phẫu thuật triệt căn, nồng độ CEA trung bình giảm rõ rệt so với trước điều trị. Nồng độ CEA trung bình của nhóm sau phẫu thuật triệt căn thấp hơn đáng kể so với nhóm phẫu thuật tạm thời. Nồng độ CEA ở nhóm điều trị hóa chất hỗ trợ hầu như được giữ ổn định trong suốt quá trình điều trị và luôn ở mức thấp hơn so với nhóm điều trị hóa chất triệu chứng. **Kết luận:** Nồng độ CEA là một chỉ số tốt trong dự đoán khả năng di căn cũng như đánh giá hiệu quả của phẫu thuật triệt căn.

\* Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng; Nồng độ CEA.

### *Evaluation of Serum CEA Concentration Pre- and Post-treatment of Colorectal Cancer*

#### *Summary*

**Objectives:** To evaluate serum CEA level before and after treatment of colorectal cancer. **Subjects and methods:** A descriptive study was conducted on 110 colorectal cancer patients treated at Hanoi Medical University Hospital from January 2017 to March 2019. **Results:** The higher the CEA concentration was, the higher the likelihood of the disease in the late stages (stages III and IV) could be. The average CEA (+) (CEA > 5 ng/mL) and CEA concentration of the group with lymph node metastasis was significantly higher than that of the group without lymph node metastasis. With a threshold of 10.74 ng/mL, CEA was valid for detecting metastasis of the disease with sensitivity 84%; specificity 85.9%; positive predictive value 63.6%;

<sup>1</sup>Bệnh viện Giao thông vận tải, Hà Nội

<sup>2</sup>Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

**Người phản hồi:** Trịnh Lê Huy (trinhlehuy@hmu.edu.vn)

**Ngày nhận bài:** 25/12/2020

**Ngày bài báo được đăng:** 28/02/2021

negative predicted value 94.8%. After radical surgery, average CEA concentration decreased. The average CEA concentration of the radical surgery group was significantly lower than that of the palliative surgery group. CEA concentrations in the adjuvant chemotherapy group were mostly stable throughout treatment and lower than that in the palliative chemotherapy group. **Conclusions:** Serum CEA level is a good marker in prediction of a metastatic setting, and evaluation of the effectiveness of curative surgery.

\* *Keywords:* Colorectal adenocarcinoma; CEA concentration.

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư đại trực tràng là bệnh lý ác tính hay gặp ở Việt Nam. UTĐTT đứng thứ 3 trong các ung thư đường tiêu hóa, sau ung thư gan và ung thư dạ dày, tỷ lệ mắc có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây [1, 2]. Chẩn đoán UTĐTT chủ yếu qua nội soi sinh thiết làm mô bệnh học. Các phương pháp điều trị UTĐTT bao gồm: Phẫu thuật phối hợp với hóa chất, điều trị nhắm trúng đích (kháng thể đơn dòng) và xạ trị trong ung thư trực tràng. Nghiên cứu về bệnh học phân tử và chất chỉ điểm sinh học được ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị góp phần nâng cao chất lượng điều trị bệnh, trong đó, nghiên cứu về các chất chỉ điểm u (tumor marker) mang lại nhiều thông tin trong chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng các bệnh ung thư nói chung cũng như UTĐTT nói riêng. CEA (carcinoma embryonic antigen - kháng nguyên biểu mô bào thai) thường được sử dụng trong UTĐTT. Để góp phần tìm hiểu giá trị của CEA trong UTĐTT, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm: *Khảo sát mối liên quan giữa sự thay đổi CEA với giai đoạn bệnh và mô bệnh học; đánh giá nồng độ CEA trong huyết thanh trước và sau điều trị UTĐTT.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả BN được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng (bằng kết quả mô bệnh học) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01/2017 - 3/2019.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng mô bệnh học; được làm đầy đủ xét nghiệm CEA trước và sau điều trị; không mắc các bệnh ung thư khác; được điều trị phẫu thuật và hóa chất ít nhất 3 chu kỳ; có hồ sơ lưu trữ đầy đủ thông tin.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân được chẩn đoán nhưng từ chối điều trị, theo dõi hoặc bỏ điều trị.

- Ung thư đại trực tràng thứ phát, tái phát và/hoặc di căn trên BN UTĐTT đã điều trị trước đây.

- Hồ sơ lưu trữ thông tin không đầy đủ.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả lâm sàng hồi cứu kết hợp tiền cứu.

\* *Phương pháp thu thập số liệu:*

Dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu, lấy mẫu thuận tiện, có chủ đích, bao gồm tất cả BN được chẩn đoán ung thư biểu mô

tuyến đại trực tràng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, được điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01/2017 - 3/2019.

\* Các biến số nghiên cứu:

- Hành chính: Tuổi, giới, tiền sử bản thân, tiền sử gia đình.

- Đặc điểm lâm sàng: Lý do vào viện, triệu chứng, đặc điểm đại thể, phân loại giai đoạn bệnh.

- Điều trị: Phương pháp phẫu thuật, điều trị hóa chất.

- Nồng độ CEA: Trước điều trị, sau phẫu thuật, sau hóa chất (6 - 8 chu kỳ hoặc đến khi bệnh tiến triển), mức độ đáp ứng của bệnh.

\* Xử lý số liệu: Bảng phần mềm SPSS 16.0.

\* Vấn đề y đức: Nghiên cứu được thực hiện dưới sự cho phép của Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ (%)	Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ (%)
Giới	Nữ	44	40,0	Vị trí u	Đại tràng	75	68,2
	Nam	66	60,0		Trực tràng	35	31,8
Lý do vào viện	Phân máu	31	28,2	Mô bệnh học	Biểu mô tuyến	94	85,5
	Đau bụng	43	39,1		Biểu mô tuyến nhày	12	10,9
	Khác	36	32,7		Biểu mô tuyến vảy	4	3,6
Tiền sử bản thân	Viêm đại trực tràng mạn	3	2,7	Giai đoạn	I	3	2,8
	Polyp đại trực tràng	6	5,5		II	37	33,6
	Bệnh khác	57	51,8		III	45	40,9
	Không	44	40,0		IV	25	22,7
Tiền sử gia đình	UTĐTT	6	5,5	Đặc điểm đại thể	Thể sùi	76	69,1
	Ung thư khác	6	5,5		Thể loét	10	9,1
	Không	98	89,1		Thể thâm nhiễm	11	10,0
					Thể chít hẹp	13	11,8

## TẠP CHÍ Y - DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 2-2021

Tuổi trung bình là  $59,56 \pm 12,29$ , chủ yếu ở độ tuổi từ 40 - 70 (74,5%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,5. BN vào viện chủ yếu do đau bụng và đi ngoài phân máu. 11% BN có người thân trong gia đình mắc ung thư, trong đó 5,5% có người thân mắc UTĐTT. Thở sùi là hình ảnh tổn thương đại thể hay gặp nhất trên nội soi đại trực tràng, chiếm 69,1%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm chủ yếu (85,5%), ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 10,9%. Bệnh chủ yếu phát hiện ở giai đoạn II và III, lần lượt là 33,6% và 40,9%. 22,7% BN đến viện điều trị ở giai đoạn muộn, di căn xa.

### 2. Mối liên quan giữa nồng độ CEA với giai đoạn bệnh và mô bệnh học

Bảng 2: Nồng độ CEA với tình trạng di căn trước điều trị.

CEA (ng/ml)	Chưa di căn (n, %)	Di căn (n, %)	
		1 vị trí	≥ 2 vị trí
≤ 5	42 (49,4)	1 (5,3)	1 (16,7)
> 5 - 20	34 (40,0)	4 (21,1)	0 (0,0)
> 20	9 (10,6)	14 (73,7)	5 (83,3)
Tổng	85 (100,0)	19 (100,0)	6 (100,0)
$\bar{X} \pm SD$	8,19 ± 11,5	130,67 ± 265,96	
		p < 0,001	

76% BN ở giai đoạn IV có nồng độ CEA rất cao (> 20 ng/ml); có tới 92% BN ở giai đoạn IV có CEA (+), giai đoạn III: 51%. Tỷ lệ CEA (+) giữa các giai đoạn bệnh khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,002). Khi CEA (+), 69,7% BN ở giai đoạn III và IV. Trong 66 BN CEA (+), 63,6% BN di căn hạch so với 36,4% chưa di căn hạch (p = 0,027).

Bảng 3: Ngưỡng CEA và tình trạng di căn.

CEA (ng/ml)	Di căn	Chưa di căn	Tổng
≥ 10,74	21	12	33
< 10,74	4	73	77
Tổng	25	85	110

Với ngưỡng CEA = 10,74 ng/ml có thể phân biệt được tình trạng bệnh chưa di căn hay đã di căn, chỉ số Youdex (J) đạt giá trị cao nhất với độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 85,9%, giá trị dự đoán dương tính 63,6%, giá trị dự đoán âm tính 94,8%, tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả thấp (14,1% và 16%). Trong 4 BN có kết quả phân loại mô bệnh học tế bào biệt hóa kém, 3 BN (75%) có CEA (+). Ở nhóm biệt hóa vừa, 59,4% BN có CEA (+).

### 3. Sự thay đổi nồng độ CEA trước và sau điều trị

Bảng 4: Nồng độ CEA trước và sau phẫu thuật triệt căn.

CEA (ng/ml)	Trước phẫu thuật		Sau phẫu thuật triệt căn		p
	n	%	CEA (ng/ml)	n	
≤ 5	42	49,4	≤ 5	42	0.000
			> 5 - 20	0	
			> 20	0	
> 5 - 20	34	40,0	≤ 5	26	
			> 5 - 20	8	
			> 20	0	
> 20	9	10,6	≤ 5	6	
			> 5 - 20	3	
			> 20	0	
Tổng	85	100,0		85	
$\bar{x} \pm SD$	8,19 ± 11,5		2,74 ± 2,34		

42 BN có giá trị CEA < 5 ng/ml lúc chẩn đoán, sau phẫu thuật triệt căn đều không tăng. Nồng độ CEA > 20 ng/ml ở 9 BN trước phẫu thuật đều giảm < 20 ng/ml sau phẫu thuật.

Bảng 5: Nồng độ CEA trước và sau phẫu thuật tạm thời.

CEA (ng/ml)	Trước phẫu thuật		Sau phẫu thuật tạm thời		
	n	%	CEA (ng/ml)	Lấy u (n)	Không lấy u (n)
≤ 5	2	8,0	≤ 5	2	0
			> 5 - 20	0	0
			> 20	0	0
> 5 - 20	4	16,0	≤ 5	2	1
			> 5 - 20	0	1
			> 20	0	0
> 20	19	76,0	≤ 5	4	0
			> 5 - 20	3	0
			> 20	4	8
Tổng	25	100,0		15	10
$\bar{x} \pm SD$	130,67 ± 265,96			46,81 ± 92,92	146,15 ± 301,59

Sau phẫu thuật tạm thời, hầu hết lấy u nguyên phát, chỉ số CEA giảm, ngược lại, đối với trường hợp không lấy được u, chỉ số CEA thay đổi ít. Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa giá trị trung bình nồng độ CEA trước và sau phẫu thuật tạm thời, bao gồm phẫu thuật lấy u và phẫu thuật không lấy u ( $p = 0,629$  và  $0,241$ ).

Nồng độ CEA trung bình sau hóa chất bổ trợ là  $4,77$  ng/ml, tăng không nhiều so với trước hóa chất ( $2,75$  ng/ml), khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,197$ ). Nồng độ CEA trước hóa chất triệu chứng là  $86,54$  ng/ml và sau hóa chất triệu chứng là  $226,83$  ng/ml, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,068$ ).

### **BÀN LUẬN**

Tỷ lệ CEA (+) (CEA > 5 ng/ml) cao hơn tỷ lệ CEA (-) (CEA ≤ 5 ng/ml). Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trước đây [3, 8]. Giai đoạn IV: 92% BN có nồng độ CEA vượt ngưỡng bình thường, giai đoạn III: 51% BN có CEA > 5 ng/ml. Giai đoạn I và II không có sự khác biệt. Như vậy, giai đoạn càng muộn, nồng độ CEA càng cao, phù hợp với nhiều nghiên cứu trước [3, 8]. Tỷ lệ giữa tình trạng di căn hạch hay chưa di căn hạch của nhóm CEA (+) khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,027$ ). Như vậy, nguy cơ di căn hạch cao hơn không di căn hạch nếu BN có nồng độ CEA (+). Kết quả của chúng tôi tương tự các nghiên cứu trước [4, 8]. Tỷ lệ di căn hạch trong nhóm CEA (+) cao hơn so với nhóm CEA (-), tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu còn nhỏ.

Nồng độ CEA trung bình ở nhóm chưa di căn là  $8,19$  ng/ml, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ CEA trung bình ở nhóm di căn ( $130,67$  ng/ml). Nồng độ CEA cao > 20 ng/ml ở nhóm di căn 1 vị trí chiếm 73,7%, di căn ≥ 2 vị trí: 83,3%. Kết quả này tương tự các nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước [5, 8].

Tỷ lệ CEA (-) ở nhóm tế bào biệt hóa kém là 25%, thấp hơn nhóm biệt hóa vừa (40,6%). Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có kết quả mô bệnh học là biệt hóa cao. Vì vậy, kết quả chưa có ý nghĩa về mặt thống kê ( $p = 0,769$ ).

Nồng độ CEA trung bình sau phẫu thuật triệt căn là  $2,74$  ng/ml, giảm có ý nghĩa so với trước phẫu thuật ( $8,19$  ng/ml),  $p < 0,001$ . Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác [5, 6]. Đối với nhóm bệnh di căn xa được điều trị phẫu thuật tạm thời, chúng tôi xét trên 2 cách thức gồm phẫu thuật tạm thời lấy u và phẫu thuật tạm thời không lấy u (còn tế bào ung thư ít nhất là trên mặt vi thể). Nồng độ CEA trung bình trước điều trị là  $130,67$  ng/ml; sau điều trị lấy u giảm còn  $46,81$  ng/ml; sau phẫu thuật không lấy u lại tăng lên  $146,15$  ng/ml. Tuy nhiên, xét về nồng độ CEA trung bình giữa các nhóm trước và sau ở 2 cách thức phẫu thuật tạm thời nêu trên không có ý nghĩa thống kê. Theo Nguyễn Danh Thanh (2007), ở nhóm phẫu thuật không triệt căn chỉ có 10,5% BN có CEA < 5 ng/ml [5]. Kết quả của chúng tôi cao hơn có thể do số lượng đối tượng nghiên cứu ở giai đoạn muộn còn ít.

Nồng độ CEA trung bình sau hóa chất bổ trợ tăng nhẹ so với trước hóa chất bổ trợ do 9 BN có CEA (-) trước điều trị, sau

điều trị hỗ trợ CEA tăng lên trong khoảng 5 - 20 ng/ml; 1 BN có CEA (+) trước điều trị, sau đó đã xuất hiện tổn thương di căn với CEA > 20 ng/ml. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,197$ ). Điều này có thể được giải thích do CEA còn tăng nhẹ trong một số tình trạng bệnh như hút thuốc lá, viêm gan, đái tháo đường và một số bệnh lý đồng mắc khác. Có sự khác biệt rõ rệt ( $p < 0,001$ ) giữa nồng độ CEA sau hóa chất hỗ trợ và hóa chất triệu chứng (4,77 ng/ml và 226,83 ng/ml). Vì còn hạn chế về thời gian theo dõi, chúng tôi chỉ khảo sát, theo dõi được những BN điều trị triệu chứng mà không theo dõi được BN hóa trị hỗ trợ. Nồng độ CEA ở nhóm BN điều trị triệu chứng luôn ở mức cao trong quá trình hóa trị. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước [7, 9].

### KẾT LUẬN

Nồng độ CEA có liên quan đến giai đoạn bệnh, đặc biệt ở giai đoạn III và IV. Nồng độ CEA tăng cao gợi ý tình trạng di căn trên lâm sàng. Tỷ lệ CEA (+) của nhóm di căn hạch cao hơn rõ rệt so với nhóm chưa di căn hạch. Tỷ lệ CEA (+) ở nhóm tế bào kém biệt hóa cao hơn so với nhóm biệt hóa vừa. CEA là một chỉ số tốt trong theo dõi hiệu quả của phẫu thuật triệt căn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Hiếu. Ung thư trực tràng. Ung thư học. Nhà xuất bản Y học 2015: 206-226.

2. Nguyễn Văn Hiếu, Võ Văn Xuân. Ung thư đại trực tràng và ống hậu môn. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học 2007:223-235.

3. Hoàng Mạnh Thắng. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư trực tràng giai đoạn T3, T4 tại Bệnh viện K. Luận văn Tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú. Trường Đại học Y Hà Nội 2009.

4. Nguyễn Thanh Tâm. Nghiên cứu tổn thương hạch trong ung thư biểu mô đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn. Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y 2010.

5. Nguyễn Danh Thanh, Phan Văn Dân, Phạm Đức Lộc. Biến đổi CEA ở 53 bệnh nhân ung thư trực tràng trước và sau điều trị xạ áp sát kết hợp phẫu thuật. Tạp chí Y Dược học Quân sự 2007; 1:100-103.

6. Trần Văn Hạ, Nguyễn Danh Thanh. Biến đổi nồng độ CEA huyết thanh ở bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật và hóa trị. Tạp chí Y Dược học Quân sự 2012; 37(7, 8, 9): 126-130.

7. Nguyễn Danh Thanh, Phạm Đức Lộc, Phan Văn Dân. Biến đổi CEA ở 30 bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị bằng phẫu thuật và hóa chất. Tạp chí Y học Việt Nam 2010 tháng 12; 376(1, 2):209-212.

8. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Barrera A, Melo C, Soto D. CEA as an independent pronostic factor in colorectal carcinoma. Rev Med Chil 2004; 132(6):691-700.

9. Gangmi K, Eun-Joo Jung, Chun GR, Dae YH. Usefulness of carcinoembryonic antigen for monitoring tumor progression during palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Yonsei Medical Journal 2013; 54(1):116-122.