

Bước đầu nghiên cứu nồng độ folate receptor alpha huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng

Dương Thị Bích Thuận¹, Hoàng Thị Lan², Hoàng Anh Dũng¹, Nguyễn Đông Hải¹

(1) Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh viện Đa khoa Trung ương Quảng Nam

Tóm tắt

Một số nghiên cứu cho thấy folate receptor alpha (FRA) biểu hiện cao ở các khối u buồng trứng ác tính có nguồn gốc biểu mô. Chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với 2 mục tiêu chính là xác định nồng độ của folate receptor alpha huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng và khảo sát mối liên quan, tương quan giữa nồng độ folate receptor alpha huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh, phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang khảo sát 26 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng và 56 bệnh nhân có khối u buồng trứng lành tính. Các đối tượng này được tiến hành đo nồng độ folate receptor alpha huyết thanh, nồng độ CA125 huyết thanh, kết hợp với các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng. **Kết quả:** Trung vị nồng độ FRA huyết thanh của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng cao hơn rất nhiều so với nhóm có u buồng trứng không phải ung thư rất có ý nghĩa thống kê (1683,0 so với 6,1, $p < 0,001$) Với điểm cắt $> 209,8 \text{ pg/mL}$, xét nghiệm folate receptor alpha huyết thanh có giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng với độ nhạy $\text{Se} = 84,6\%$, độ đặc hiệu $\text{Sp} = 98,2\%$, giá trị chẩn đoán dương tính $\text{PPV} = 95,65\%$, giá trị chẩn đoán âm tính $\text{NPV} = 93,22\%$, $\text{AUC} = 0,978$. Có sự liên quan, tương quan giữa nồng độ folate receptor alpha huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh, phân độ mô học và giai đoạn bệnh. **Kết luận:** Folate receptor alpha huyết thanh là một chỉ điểm sinh học mới tiềm năng để gợi ý giúp chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Từ khóa: folate receptor alpha huyết thanh, ung thư biểu mô buồng trứng.

Abstract

Serum folate receptor alpha levels in patients of epithelial ovarian carcinoma

Duong Thi Bich Thuan¹, Hoang Thi Lan², Hoang Anh Dung¹, Nguyen Dong Hai¹

(1) Hue Univeristy of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Quang Nam Central General Hospital

High expression of FRA is observed in malignant epithelial ovarian tumors. This study is aimed to determine of serum folate receptor alpha levels in patients of epithelial ovarian carcinoma and to investigate the relationship between serum folate receptor alpha levels and serum CA125 levels and histopathological characteristics in patients of epithelial ovarian carcinoma. **Materials and methods:** Cross-sectional study was conducted on 26 patients with epithelial ovarian carcinoma and 56 patients with benign ovarian tumors. The subjects' blood was collected to measure serum folate receptor alpha levels and serum CA125 levels. Information of clinical and subclinical characteristics were collected. **Results:** Median of serum folate receptor alpha levels in patients of epithelial ovarian carcinoma is higher than those with benign ovarian tumors (1683,0 compared with) 6.1, $p < 0.001$). With the cut-off point $> 209.8 \text{ pg/mL}$, serum folate receptor alpha test has the diagnostic value of epithelial ovarian carcinoma with $\text{Se} = 84.6\%$, $\text{Sp} = 98.2\%$, $\text{PPV} = 95, 65\%$, $\text{NPV} = 93.22\%$, $\text{AUC} = 0.978$. Levels of serum alpha folate receptor were highly correlated to levels of serum CA125, tumor grade, and clinical stage of the disease. **Conclusions:** We suggest that serum alpha folate receptor is a highly promising biomarker for epithelial ovarian carcinoma.

Key words: serum folate receptor alpha, epithelial ovarian carcinoma.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là một trong các bệnh lý ác tính phổ biến trong các bệnh ung thư phụ khoa với tỷ lệ tử vong cao vì các triệu chứng không dễ dàng phát hiện ở giai đoạn sớm [3], [8]. Kháng nguyên ung thư 125 (CA125) là chỉ điểm ung thư phổ biến và kinh điển nhất để phát hiện và theo dõi ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, một trong những hạn chế của CA125 là độ nhạy thấp ở giai đoạn I của ung thư biểu mô buồng trứng nên không giúp ích trong việc phát hiện sớm [6]. Chất chỉ điểm này cũng tăng trong các loại ung thư khác và các bệnh lý lành tính của buồng trứng. Giá trị tiên đoán dương tính của CA125 chỉ khoảng 10% trong giai đoạn đầu của bệnh [2]. Vì vậy, việc tìm ra một chỉ điểm sinh học mới hiệu quả hơn trong việc chẩn đoán sớm và giúp phân biệt trường hợp dương tính giả khác là cần thiết. Folate receptor alpha là những protein màng liên kết với glycosyl-phosphatidylinositol có trọng lượng phân tử 38-40 kDa. Một số nghiên cứu cho thấy biểu hiện folate receptor alpha cao được quan sát thấy ở các khối u ác tính có nguồn gốc biểu mô, bao gồm cả ung thư buồng trứng nhưng lại biểu hiện rất hạn chế ở các tế bào bình thường. Không chỉ có mặt trên bề mặt tế bào, folate receptor alpha còn có thể tách ra khỏi tế bào vào trong máu ở dưới dạng hòa tan. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về xác định nồng độ của folate receptor alpha huyết thanh ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với 2 mục tiêu chính:

1. *Xác định nồng độ của folate receptor alpha huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng.*

2. *Khảo sát mối liên quan, tương quan giữa nồng độ folate receptor alpha huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh, phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Nhóm bệnh:** Gồm những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng bởi kết quả mô bệnh học, chưa điều trị bằng bất kỳ phương pháp nào (phẫu thuật, hóa trị, xạ trị) ở thời điểm được lấy mẫu máu bảo quản. Bệnh nhân vào viện từ tháng 4/2017 đến tháng 7/2018 tại Khoa Phụ sản, Khoa Ung bướu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa Phụ sản, Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế (n = 26).

- **Nhóm so sánh:** Gồm những bệnh nhân được chẩn đoán khối u buồng trứng lành tính bởi kết quả mô bệnh học vào viện điều trị từ tháng 4/2017 đến tháng 7/2018 tại Khoa Phụ sản của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế (n = 56).

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có khối u buồng trứng kèm có thai.
- Bệnh nhân có khối u buồng trứng kèm ung thư cơ quan khác như ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đường tiêu hóa,...
- Bệnh nhân không hợp tác trong quá trình nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Bệnh nhân đến khám nếu nghi ngờ có khối u buồng trứng dựa vào kết quả lâm sàng, cận lâm sàng thì sẽ được lấy máu bảo quản, tiến hành xét nghiệm CA125, đồng thời khai thác các thông tin về tiền sử, bệnh sử. Sau đó, bệnh nhân được làm phẫu thuật và khối u buồng trứng được xét nghiệm giải phẫu bệnh. Tùy theo kết quả giải phẫu bệnh mà bệnh nhân sẽ được chia vào nhóm bệnh hay nhóm chứng.

Tiến hành định lượng nồng độ folate receptor alpha huyết thanh bằng kit hóa chất ELISA dựa theo phương pháp hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme, Mẫu được đo trên máy Đọc quang phổ ELISA tự động với hóa chất hãng Abcam của Hoa Kỳ tại Bộ môn Ký sinh trùng Trường Đại học Y Dược Huế. Định lượng nồng độ CA125 trên máy xét nghiệm Cobas 6000 hoặc Cobas 8000 sử dụng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang tại Đơn vị Xét nghiệm trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Huế. Kết hợp thông tin lâm sàng, mô bệnh học, giai đoạn bệnh.

2.3. **Xử lý số liệu** sau khi thu thập bằng phương pháp thống kê y học với sự hỗ trợ của phần mềm SPSS 20.0, phần mềm Medcalc 18.2, Microsoft Excel 2010.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. **Nồng độ FRA huyết thanh, xác định điểm cắt, đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của FRA huyết thanh tương ứng với điểm cắt**

3.1.1. **Nồng độ FRA ở nhóm ung thư biểu mô buồng trứng và nhóm so sánh**

Phân phối của dữ liệu nồng độ FRA ở cả nhóm bệnh và nhóm so sánh đều không có phân phối chuẩn qua đánh giá bằng biểu đồ histogram, biểu đồ Q-Q và kiểm định Shapiro-Wilk ($p < 0,05$).

Bảng 1. Phân bố nồng độ FRA ở nhóm UTBMBT và nhóm so sánh

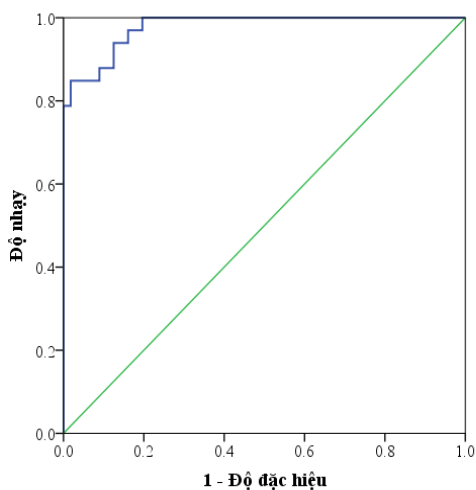
	Nồng độ FRA (pg/mL)	
	Nhóm bệnh (n = 26)	Nhóm so sánh (n = 56)
Trung vị	1683,0	6,1
Q1	301,5	2,5
Q3	4620,0	23,5
Nhỏ nhất	47,1	1,3
Lớn nhất	11100	286,0
Giá trị p	p < 0,001	

Ở nhóm bệnh nhân UTBMBT với Q1 = 301,5 thì có khoảng > 75% giá trị nồng độ FRA lớn hơn 301,5. Với Q3 = 4620 thì có khoảng > 25% giá trị nồng độ FRA lớn hơn 4620. Trung vị nồng độ FRA của nhóm UTBMBT là 1683, điều này có nghĩa là có khoảng < 50% giá trị nồng độ FRA nhỏ hơn 1683, hoặc có khoảng > 50% giá trị nồng độ FRA lớn hơn 1683. Trung vị nồng độ FRA của nhóm UTBMBT là 1683 cao hơn nhiều so với trung vị của nhóm so sánh là 6,1; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê qua kiểm định Mann-Whitney U (p < 0,001).

Nồng độ FRA lớn nhất của nhóm UTBMBT là 11100, lớn hơn nhiều so với nhóm so sánh là 286.

Nồng độ FRA nhỏ nhất của nhóm UTBMBT là 47,1, lớn hơn đáng kể so với nhóm so sánh là 1,3.

3.1.2. Xác định điểm cắt của FRA ở nhóm ung thư biểu mô buồng trứng với nhóm so sánh



Điểm cắt: > 209,8 (pg/mL)

AUC = 0,978

Biểu đồ 1. Đường cong ROC biểu diễn độ nhạy và độ đặc hiệu của FRA

3.1.3. Đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của FRA tương ứng với các điểm cắt

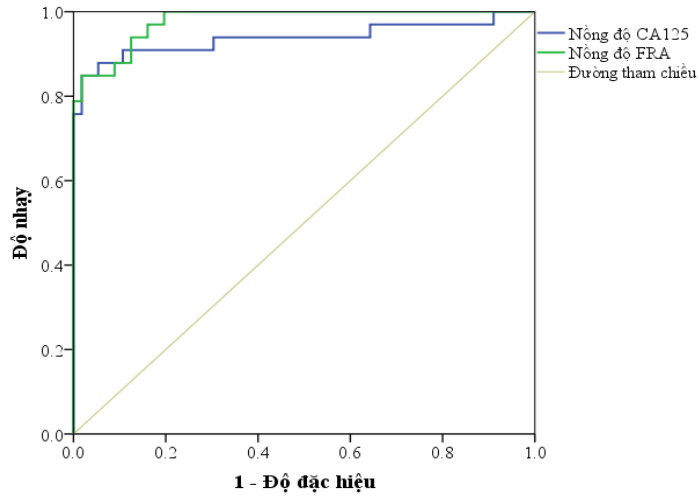
Bảng 2. Độ nhạy và độ đặc hiệu của FRA tương ứng với các điểm cắt

Chỉ số	FRA (n = 82)
AUC (KTC 95%)	0,978 (0,953- 1,000)
Giá trị p	p < 0,001
Điểm cắt tối ưu	209,8
Độ nhạy	84,6
Độ đặc hiệu	98,2
Giá trị tiên đoán dương tính (KTC 95%)	95,65 (79,97 – 99,49)
Giá trị tiên đoán âm tính (KTC 95%)	93,22 (83,06 – 96,11)

Ghi chú: AUC: diện tích dưới đường cong ROC; KTC 95%: khoảng tin cậy 95%

Với điểm cắt tối ưu của FRA huyết thanh $> 209,8$ pg/mL cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu (84,6% và 98,2%) và diện tích dưới đường cong là $AUC = 0,978$, $p < 0,001$. Giá trị tiên đoán dương 95,65%, giá trị tiên đoán âm 93,22%.

3.1.4. Khảo sát giá trị của nồng độ FRA huyết thanh và nồng độ CA125 huyết thanh trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng



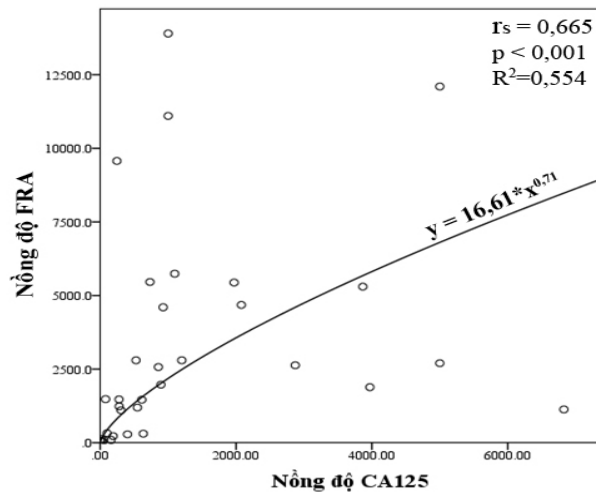
Biểu đồ 2. Đường cong ROC tương ứng với xét nghiệm FRA huyết thanh và CA125 huyết thanh trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng.

Bảng 3. So sánh giá trị diện tích dưới đường cong ROC của FRA huyết thanh và CA125 huyết thanh trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng

Xét nghiệm chẩn đoán	AUC	Giá trị p	KTC 95%
FRA	0,978	$p < 0,001$	0,953 - 1,000
CA125	0,956	$p < 0,001$	0,902 - 1,000

FRA huyết thanh có diện tích dưới đường cong ROC ($AUC = 0,978$) cao hơn CA125 huyết thanh ($AUC = 0,956$)

3.2. Tương quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh ở nhóm ung thư biểu mô buồng trứng



r_s : Hệ số tương quan spearman

Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh ($n = 26$)

Có sự tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ FRA huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh ($r_s = 0,665$; $p < 0,001$)

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân loại mô bệnh học

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân loại mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học	FRA huyết thanh (pg/mL)				Trung vị
	< 209,8		≥ 209,8		
	n	%	n	%	
Ung thư biểu mô	4	6,9	22	91,6	1683,0
U nang thanh dịch	16	27,6	0	0,0	3,55
U nang nhầy	1	1,7	0	0,0	-
U nang bì	24	41,4	1	4,2	5,90
U buồng trứng lành tính	13	22,4	1	4,2	12,15
Tổng	58	100,0	24	100,0	22,4
Giá trị p	p < 0,001				K-W X² = 50,978 p < 0,001*

*Giá trị p được tính sau khi loại bỏ trường hợp U nang nhầy.

Trong nhóm ung thư biểu mô, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ FRA huyết thanh $\geq 209,8$ pg/mL cao hơn bệnh nhân có nồng độ FRA huyết thanh < 209,8 pg/mL.

Trung vị của nhóm ung thư biểu mô cao hơn nhiều so với các nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Do vậy có sự liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân loại mô bệnh học.

3.4. Mối liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân độ của FIGO

Bảng 5. Mối liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân độ của FIGO

FIGO	FRA huyết thanh (pg/mL)				Trung vị (pg/mL)
	< 209,8		≥ 209,8		
	n	%	n	%	
Giai đoạn II	1	25,0	3	13,6	296,0
Giai đoạn III	2	50,0	12	54,6	2715,0
Giai đoạn IV	1	25,0	7	31,8	1683,0
Tổng	4	100,0	22	100,0	1683,0
Kiểm định	p = 0,563*				K-W X ² = 6,961 p = 0,041

* Fisher's exact test; K-W χ^2 : Kruskal Wallis Chisquare

Không có trường hợp ung thư nào ở giai đoạn I

UTBMBT giai đoạn III có giá trị trung vị FRA cao nhất 2715pg/mL, cao hơn so với giai đoạn II, IV. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Bệnh nhân giai đoạn IV có giá trị trung vị FRA là 1683pg/mL, cao hơn so với giai đoạn II là 296 pg/mL. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Nhóm bệnh nhân có nồng độ FRA $\geq 209,8$ pg/mL chiếm tỷ lệ cao thuộc giai đoạn III, IV.

4. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ FRA huyết thanh, xác định điểm cắt, đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của FRA huyết thanh tương ứng với điểm cắt

Dựa vào phần mềm xử lý đường cong ROC và tính diện tích đường cong AUC, chúng tôi chọn điểm cắt của FRA huyết thanh. Biểu đồ 1 cho thấy đường cong ROC mô tả giá trị FRA huyết thanh xác định ung thư biểu mô buồng trứng có AUC = 0,978. Với điểm cắt FRA huyết thanh > 209,8 pg/mL cho độ nhạy và

độ đặc hiệu (so với nhóm so sánh) là tối ưu (84,6% và 98,2%). Điều này chứng tỏ FRA huyết thanh là một chất chỉ điểm rất tốt trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng.

Dựa vào kết quả nghiên cứu ở bảng 1, nồng độ FRA huyết thanh lớn nhất là 11100 pg/mL trong nhóm ung thư biểu mô buồng trứng, cao hơn nhiều so với nhóm so sánh là 286 pg/mL.

Giá trị trung vị của FRA huyết thanh của nhóm ung thư biểu mô buồng trứng là 1683 pg/mL, cao

hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm so sánh với giá trị trung vị FRA huyết thanh là 6,1 pg/mL ($p < 0,001$).

Trong nghiên cứu của Akira Kurosaki và cộng sự, nồng độ FRA huyết thanh trung bình của bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng ở nhóm độ tuổi dưới 60 là $(4504,2 \pm 7663,9)$ pg/mL, ở nhóm ≥ 60 tuổi là $(5316,1 \pm 7869,1)$ pg/mL đều cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với giá trị trung vị 1886 pg/mL (do nghiên cứu của chúng tôi nồng độ FRA là phân phối không chuẩn nên dùng giá trị trung vị thay cho giá trị trung bình) [2]

Như vậy có thể thấy giá trị điểm cắt, giá trị trung vị nồng độ FRA huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng theo nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Akira Kurosaki và cộng sự. Nguyên nhân khách quan có thể do nghiên cứu của Akira Kurosaki và cộng sự thực hiện trên người nước ngoài nên hằng số sinh học sẽ thay đổi so với người Việt Nam. Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn rất nhiều lần ($n = 26$), nồng độ FRA huyết thanh phân phối không chuẩn, cũng là nguyên nhân khiến cho kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của Akira Kurosaki với cỡ mẫu lên tới 231 bệnh.

Tuy nhiên, nhận thấy rằng trong cả hai nghiên cứu đều cho kết quả diện tích dưới đường cong AUC khá cao (0,978 và 0,79), độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm đều cao, điều này gợi ý rằng FRA huyết thanh rất có giá trị trong chẩn đoán và tầm soát ung thư biểu mô buồng trứng.

Theo nghiên cứu của tác giả Daniel J O'Shannessy và cộng sự (2013) trên 258 phụ nữ bị ung thư biểu mô buồng trứng và 60 phụ nữ bình thường cùng lứa tuổi làm nhóm chứng, tất cả bệnh nhân đều được lấy mẫu máu trước mổ và tiến hành đo nồng độ FRA huyết thanh, nồng độ trung bình của FRA huyết thanh của bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng là (1680 ± 5870) pg/mL cao hơn nhiều so với nhóm chứng là (341 ± 122) pg/mL. Qua phân tích đường cong ROC cho kết quả diện tích dưới đường cong AUC = 0,80 ($p < 0,0001$), điều này cũng gợi ý rằng FRA có tiềm năng đáng kể như là một dấu ấn sinh học cho ung thư biểu mô buồng trứng [7].

Theo nghiên cứu của tác giả F. Leung và cộng sự (2013) trên 100 phụ nữ bị ung thư buồng trứng, 100 phụ nữ có u lành buồng trứng, 100 phụ nữ khỏe mạnh, qua phân tích đường cong ROC cho kết quả diện tích dưới đường cong AUC = 0,87 (so sánh 100 phụ nữ khỏe mạnh với 100 phụ nữ bị ung thư buồng trứng) và AUC = 0,85 (so sánh 100 phụ nữ bị u lành buồng trứng với 100 phụ nữ bị ung thư buồng trứng), điều này mở ra một triển vọng

FRA là một dấu ấn sinh học mới cho ung thư buồng trứng [5].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả ngoài nước đã cho thấy rằng FRA là chỉ điểm sinh học mới, rất có giá trị trong chẩn đoán và tầm soát ung thư biểu mô buồng trứng. Tuy nhiên, hiện nay vẫn còn ít nghiên cứu để có thể khẳng định chắc chắn giá trị của FRA huyết thanh trong chẩn đoán và tầm soát bệnh UTBMBT tốt hơn so với CA125 huyết thanh. Trong tương lai cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa đi sâu hơn vào vấn đề này.

4.2. Khảo sát giá trị của nồng độ FRA huyết thanh và nồng độ CA125 huyết thanh trong chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3, FRA huyết thanh có giá trị rất tốt (AUC > 0,9) giúp chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô buồng trứng và khối u buồng trứng lành tính, trong đó FRA huyết thanh có diện tích dưới đường cong AUC = 0,978 cao hơn so với CA125 huyết thanh với AUC = 0,956 nên giá trị chẩn đoán của FRA huyết thanh cao hơn CA125 huyết thanh.

Nghiên cứu của Akira Kurosaki và cộng sự (2016) cũng cho kết quả tương tự, phân tích đường cong ROC thể hiện giá trị AUC của FRA huyết thanh (0,79) cao hơn so với giá trị AUC của CA125 huyết thanh (0,78). Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của FRA huyết thanh tương ứng là 59,4%, 97,9%, 97,4%, 63,6% đều cao hơn CA125 huyết thanh với các giá trị tương ứng là 58,6%, 89,3%, 88,2%, 61% [2].

4.3. Tương quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh ở nhóm ung thư biểu mô buồng trứng.

Chất chỉ điểm sinh học CA125 huyết thanh được phát hiện vào năm 1981 và trở thành cột mốc quan trọng trong lộ trình phát triển phương pháp tiếp cận không xâm lấn và sinh hóa để chẩn đoán UTBMBT. Trong thực tế, đo CA125 có một số hạn chế lâm sàng, bởi vì nồng độ CA125 huyết thanh tăng cao chỉ được quan sát thấy trong ít hơn một nửa số bệnh nhân UTBMBT giai đoạn sớm và khoảng 80% bệnh nhân UTBMBT. Ngoài ra, nồng độ CA125 trong huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi các rối loạn phụ khoa lành tính thông thường như bệnh u xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung và bệnh viêm vùng chậu, phổ biến hơn ở phụ nữ tiền mãn kinh. Do đó, đã có một nhu cầu cấp bách cho sự phát triển của một chất chỉ điểm sinh học mới với độ chính xác cao hơn [4]. Theo nghiên cứu của Akira Kurosaki và cộng sự (2016), phân tích đường cong ROC thể hiện giá trị AUC của FRA huyết thanh (0,79) cao hơn so với giá trị AUC của CA125 huyết thanh (0,78). Độ nhạy, độ

đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính của FRA huyết thanh tương ứng là 59,4%, 97,9%, 97,4%, 63,6% đều cao hơn CA125 huyết thanh với các giá trị tương ứng là 58,6%, 89,3%, 88,2%, 61% [2]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, dựa vào biểu đồ 2 nhận thấy có sự tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ FRA huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh ($r_s = 0,665$; $p < 0,001$), chứng tỏ xét nghiệm FRA huyết thanh cũng có giá trị trong chẩn đoán và theo dõi ung thư biểu mô buồng trứng. Điều này gợi ý trên lâm sàng nếu gặp bệnh nhân có khối u buồng trứng thì có thể chỉ định đồng thời hai xét nghiệm này để làm tăng giá trị chẩn đoán.

4.4. Mối liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân loại mô bệnh học.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, ở bảng 3, trong nhóm ung thư biểu mô, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ FRA huyết thanh $> 209,8$ pg/mL cao hơn bệnh nhân có nồng độ FRA huyết thanh $< 209,8$ pg/mL.

Theo nghiên cứu của Akira Kurosaki và cộng sự, ung thư buồng trứng không phải biểu mô cho nồng độ FRA huyết thanh ở mức rất thấp so với ung thư biểu mô [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh chỉ có ung thư biểu mô buồng trứng, giá trị trung vị FRA huyết thanh của nhóm ung thư biểu mô cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các khối u khác ($p < 0,001$). Do vậy, có sự liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân loại mô bệnh học. Tuy nhiên, để khẳng định vấn đề này là đúng thì cần những nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn.

4.5. Mối liên quan giữa nồng độ FRA huyết thanh với phân độ của FIGO.

Ở bảng 4, bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III, IV có giá trị trung vị FRA lần lượt là 2715 pg/mL, 1683 pg/mL cao hơn so với giai đoạn II là 296,0 pg/mL. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân UTBMBT giai đoạn I vì vậy chưa thể khảo sát

được giá trị chẩn đoán sớm ở bệnh nhân UTBMBT giai đoạn này.

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Akira Kurosaki và Daniel J O'Shannessy.

Qua các kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ FRA huyết thanh tăng ở giai đoạn III và IV cao hơn nhiều so với giai đoạn II. Điều đó phần nào chứng tỏ nồng độ FRA huyết thanh có mối liên quan với giai đoạn bệnh: bệnh nhân thuộc giai đoạn càng muộn nồng độ FRA huyết thanh càng cao.

Tuy nhiên, vì hạn chế của đề tài là số lượng mẫu nghiên cứu nhỏ ($n = 26$) nên kết quả có thể chưa phản ánh một cách toàn diện và cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định thêm về giá trị của xét nghiệm folate receptor alpha trong chẩn đoán, tiên lượng, và theo dõi bệnh.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 82 bệnh nhân, trong đó 26 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng và 56 bệnh nhân có khối u buồng trứng lành tính, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

- Giá trị trung vị của folate receptor alpha huyết thanh nhóm ung thư biểu mô buồng trứng là 1683 pg/mL cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân u lành buồng trứng là 6,1 pg/mL.

- Với điểm cắt folate receptor alpha huyết thanh $> 209,8$ pg/mL, xét nghiệm folate receptor alpha huyết thanh có giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng với độ nhạy, độ đặc hiệu rất cao, tương ứng là 84,6%, 98,2%, giá trị tiên đoán dương 95,65%, giá trị tiên đoán âm 93,22 % và diện tích dưới đường cong là $AUC = 0,978$.

- Có sự tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ folate receptor alpha huyết thanh với nồng độ CA125 huyết thanh ($r_s = 0,665$; $p < 0,001$).

- Có sự liên quan giữa nồng độ folate receptor alpha huyết thanh với phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Văn Đức (2011), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số giá trị xét nghiệm trong chẩn đoán và theo dõi điều trị ung thư buồng trứng, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.

2. Akira Kurosaki, Hasegawa Kosei, Kato Tomomi et al (2016), "Serum folate receptor alpha as a biomarker for ovarian cancer: Implications for diagnosis, prognosis and predicting its local tumor expression", *International Journal of Cancer*. 138(8), pp.1994-2002.

3. Dong X, X Men, W Zhang et al (2014), "Advances in tumor markers of ovarian cancer for early diagnosis", *Indian journal of cancer*. 51(7), pp.72.

4. Kim Yun Hwan, Seung Cheol Kim (2011), "Recent advances in the biomarkers for epithelial ovarian cancer", *Journal of gynecologic oncology*. 22(4), pp.219-221.

5. Leung F, A Dimitromanolakis, Hiroshi Kobayashi et al (2013), "Folate-receptor 1 (FOLR1) protein is elevated in the serum of ovarian cancer patients", *Clinical biochemis-*

try. 46(15), pp.1462-1468.

6. Moss EL, J Hollingworth and TM Reynolds (2005), "The role of CA125 in clinical practice", *Journal of clinical pathology*. 58(3), pp.308-312.

7. O'Shannessy Daniel J, Elizabeth B Somers, Leslie M Palmer et al (2013), "Serum folate receptor alpha, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in ovarian cancer: association to disease stage and grade and com-

parison to CA125 and HE4", *Journal of Ovarian Research*. 6(1), pp.29.

8. Van Calster Ben, Kirsten Van Hoorde, Lil Valentin et al (2014), "Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multi-centre diagnostic study", *BMJ*. 349, pp.2-4.