VÕ THANH NHÂN

Bác sĩ chuyên khoa II

Khoa Ung bướu Phụ khoa

Bệnh viện Từ Dũ

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
TP. Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015

15

1

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG TRƯỚC PHẪU THUẬT

BS CKII VÕ THANH NHÂN
Khoa Ung Bướu Phụ khoa
Bệnh viện Từ Dũ

Đặt vấn đề

- Ung thư buồng trứng : bệnh lý phụ khoa ác tính nhất trong ung thư phụ khoa.
- Tỉ lệ sống 5 năm khoảng 40% và chiếm gần một nửa số tử vong do ung thư phụ khoa.
- Yếu tố sống còn quan trọng nhất : **giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán.**
- Các phương pháp giúp phát hiện giai đoạn bệnh sớm có khả năng làm giảm tử vong do bệnh.

- Phân biệt giữa khối u lành tính và ác tính là bước đánh giá lâm sàng quan trọng.
- Chẩn đoán chính xác trước phẫu thuật hãy còn là một thách thức đối với các Bác sĩ phụ khoa.
- Việc xác định chẩn đoán ung thư buồng giúp gởi bệnh nhân tới chuyên khoa ung bướu để có kế hoạch điều trị thích hợp.
- Có nhiều phương pháp để đánh giá khả năng ung thư buồng trứng trước khi phẫu thuật của bệnh nhân có khối u vùng chậu.

Các phương pháp đánh giá nguy cơ K buồng trứng trước phẫu thuật

- **Các dấu hiệu sinh học bướu : CA125, HE4…**
- **Chỉ số lâm sàng ung thư buồng trứng (SI)**
- **Hướng dẫn của ACOG**
- **Siêu âm**
- **Chỉ số RMI (Risk of Malignancy Index)**
- **ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)**
- **OVA-1**
- **ADNEX model**

CA125

- Là kháng nguyên có nguồn gốc từ:
  – Biểu mô khoang cơ thể (màng ngoài tim, màng phổi, màng bụng)
  – Biểu mô Müller (ống dẫn trứng, nội mạc tử cung, kênh CTC)
- Có hai xét nghiệm khác nhau :
  – CA-125 ≤ 35 U / ml
  – CA-125-II <20 U / ml

- CA125 tăng trong khoảng 80-90% ung thư buồng trứng ở giai đoạn tiến xa và liên quan đến khối lượng bướu và giai đoạn bệnh.
- Tuy nhiên, chỉ tăng khoảng 50 - 60% ung thư buồng trứng ở giai đoạn sớm.
- Hiếm khi tăng ở ung thư buồng trứng dạng dịch nhầy, tế bào sáng, không biệt hóa, dạng sarcoma.
- CA-125 một mình có độ nhạy 83%;
  độ đặc hiệu 59%;
  PPV 16%; và NPV là 97%.

- CA-125 có thể tăng trong một số trường hợp không liên quan đến ung thư buồng trứng :
  Lạc NMTC,
  Mang thai,
  Nang buồng trứng xuất huyết,
  Viêm vùng chậu…
- CA-125 cũng có thể tăng trong những loại ung thư khác: đại tràng, phổi, và NMTC.

HE4

- HE4 (Human Epididymis Protein 4) : là kháng nguyên mào tinh người do Kirchoff và cộng sự phát hiện vào năm 1991, tuy nhiên chức năng chưa được biết rõ.
- 1999, Schummer chứng minh HE4 tăng cao trong ung thư buồng trứng.
- Năm 2007, Moore và cộng sự chứng minh HE4 là **dấu hiệu sinh học bướu hiệu quả nhất trong ung thư buồng trứng giai đoạn sớm.**

- HE4 sản sinh nhiều trong ung thư buồng trứng dạng tiết dịch thanh, dạng NMTC, dạng tế bào sáng.
- HE4 độc lập với CA125, tốt hơn so với CA125 nhưng sự kết hợp cho nhiều thông tin hơn so với dùng đơn lẻ.
- HE4 một mình có độ nhạy 78%; độ đặc hiệu là 95%;PPV là 80%; và NPV là 99%.
- Năm 2008, FDA chấp thuận để theo dõi điều trị ung thư.

Các dấu hiệu sinh học bướu khác

- SMRP, CA72-4, CA15-3, Inhibin, Activin, Prolactin, Osteopontin, CEA, CA19-9, Ov110, HER2, hK4, EGFR
- ít sử dụng trên lâm sàng

Chỉ số lâm sàng K buồng trứng : (SI : symtom idex)

Những triệu chứng chuyên biệt của K buồng trứng :

- Đau vùng chậu, bụng
- Đi tiểu gấp, nhiều lần
- Tăng vòng bụng, dấu hiệu đầy hơi
- Khó ăn, cảm giác no

Trở thành dấu hiệu đáng kể khi:

< 1 năm và xảy ra > 12ngày mỗi tháng.

- Độ nhạy là 64% và độ đặc hiệu là 88%.
- Độ nhạy ở giai đoạn sớm là 56,7%, và của giai đoạn muộn là 79,5%.
- Theo tuổi, độ đặc hiệu ở phụ nữ trên 50 là 90%, và ở phụ nữ < 50 tuổi là 86,7%.

Chỉ số lâm sàng kết hợp với CA125

- Xác định 89,3% trường hợp ung thư buồng trứng
- 80,6% ở giai đoạn sớm
- 95,1% ở giai đoạn muộn
- Tỷ lệ dương tính giả là 11,8%

Chỉ số lâm sàng kết hợp với CA125 + HE4

- Độ nhạy là 95% và độ đặc hiệu là 80%
- Nếu bất kỳ 2 trong 3 xét nghiệm dương tính, độ nhạy là 84% và độ đặc hiệu 98,5%.

Hướng dẫn của ACOG

Phụ nữ còn kinh nguyệt (≤50 tuổi)

- CA-125 tăng rất cao
- Bụng báng
- Có bằng chứng tình trạng ổ bụng với hình ảnh phù hợp với nhau (khám LS và chẩn đoán hình ảnh)
- Thế hệ F1 của gia đình có tiền căn K vú, K buồng trứng.

Phụ nữ mãn kinh (>50 tuổi)

- CA-125 tăng
- Bụng báng
- Có bằng chứng tình trạng ổ bụng với hình ảnh phù hợp với nhau (khám LS và chẩn đoán hình ảnh)
- Thế hệ F1 của gia đình có tiền căn K vú, K bt.
- Có khối u dính ở vùng chậu.

Siêu âm

- Siêu âm vùng chậu :phương pháp đơn lẻ hiệu quả nhất
- Siêu âm ngã âm đạo : độ nhạy cao hơn ngã bụng.
- Sự kết hợp giữa siêu âm ngã âm đạo và bụng : đánh giá khối u lớn và di căn ngoài buồng trứng.
- Sự kết hợp giữa siêu âm Doppler màu và hình ảnh 3D : gia tăng độ nhạy trong trường hợp phức tạp.

- Qui luật đơn giản (Simple rules) theo IOTA group (International Ovarian Tumor Analysis Group) :

  sử dụng hình thái đặc hiệu trên siêu âm mà không kết hợp với CA125,

  Độ nhạy 95%, độ đặc hiệu : 91%,

  likelihood ratio (+) 10,37, likelihood ratio (-) 0,06.

B-rules	M-rules
Nang có vách ngăn đơn độc	Bướu đặc không đồng nhất
Có phần đặc đk lớn nhất < 7 mm	Báng bụng
Có bóng lưng	Tối thiểu có 4 cấu trúc nhú
U nhiều vách ngăn phẳng láng, đk lớn nhất <100 mm	Bướu dạng đặc nhiều vách ngăn không đồng nhất, đk lớn nhất ≥ 100 mm
Không có dòng máu	Rất nhiều dòng máu

Qui luật đơn giản trong siêu âm

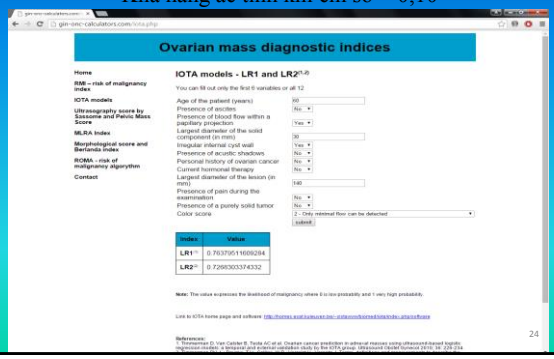
- **Rule 1 : ác tính .**
  Nếu có một hay nhiều dấu hiệu M (malignant : ác tính) mà không có dấu hiệu B (Benign : lành tính)
- **Rule 2 : lành tính.**
  Nếu có một hay nhiều dấu hiệu B mà không có dấu hiệu M.
- **Rule 3 : không xác định.**
  Nếu có cả dấu hiệu B và M, hoặc không có dấu hiệu nào.

Logistic regression model 1 dựa trên :

(1) tuổi của bệnh nhân
(2) báng bụng
(3) có dòng máu trong chồi nhú
(4) đường kính lớn nhất của phần đặc > 50 mm
(5) thành nang bên trong không đều
(6) bóng lưng

(7) Tiền sử bản thân ung thư buồng trứng
(8) Đang điều trị nội tiết
(9) Đường kính lớn nhất của sang thương (mm)
(10) Độ căng của sang thương khi khám
(11) Bướu đặc thuần nhất
(12) Thang điểm màu (1, 2, 3, hay 4) :
1 điểm : không có dòng máu trong sang thương
2 điểm : chỉ có dòng máu tối thiểu
3 điểm : dòng máu trung bình
4 điểm : khối u phần phụ nhiều mạch máu với dòng máu rõ rệt.

Simpler Logistic regression model (model 2) :
chỉ sử dụng 6 biến số đầu
Khả năng ác tính khi chỉ số > 0,10



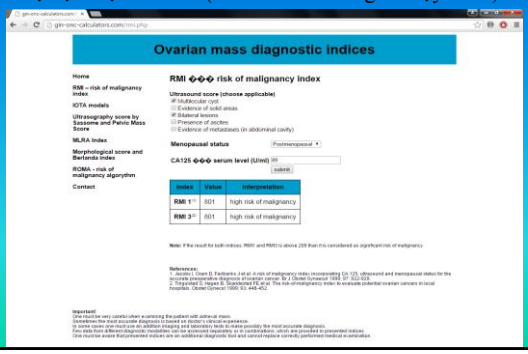
Chỉ số RMI (Risk of Malignancy Index)

- Jacobs mô tả đầu tiên vào năm 1990
- RMI II, RMI III và RMI IV
- RMI I là hiệu quả nhất để đánh trước phẫu thuật ở những phụ nữ nghi ngờ ung thư buồng trứng.
- Hướng dẫn NICE : khuyến cáo nên sử dụng RMI
- hạn chế : u lạc NMTC,
  Bướu BT giáp biên ác,
  Bướu không phải dạng biểu mô
  Một số bệnh lý có tăng nồng độ CA125

RMI = U x M x CA125

- U : Ultrasound : Điểm 1 cho mỗi hình thái siêu âm : nang nhiều vách ngăn, có vùng đặc, di căn, báng bụng và tổn thương hai bên
  Điểm 0 : không có các hình thái trên
  Điểm 3 : khi có từ 2-5 hình thái trên
- M : Tình trạng mãn kinh
  Điểm 1 : còn kinh
  Điểm 3 : mãn kinh
- CA125 : Nồng độ được tính bằng IU/ml

Độ nhạy của RMI ở ngưỡng > 200 là 78%
(71-85% ở khoảng tin cậy 95%)
Độ đặc hiệu là 87% (85-91% ở khoảng tin cậy 95%)



ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

Moore RG (năm 2008), sự kết hợp giữa HE4 và CA125 có độ nhạy cao nhất trong ung thư buồng trứng :

		Độ nhạy (%) ở	
Các dấu hiệu sinh học bướu	ROC – AUC (%)	95% độ đặc hiệu	98% độ đặc hiệu
CA125	83,6	43.3	23.9
HE4	90,8	72.9	64.2
CA125 + HE4	91,4	76.4	71.6
CA125 + SMRP	86,3	56.8	50.7
CA125 + CA72-4	86,2	45.1	31.4
HE4 + SMRP	91,4	71.6	65.7
HE4 + CA72-4	90,9	70.2	67.2
CA125 + HE4 + SMRP	91,1	74.7	71.7
CA125 + HE4 + CA72-4	91,4	78.7	71.5

Nolen B : CA125 và HE4 có độ nhạy cao hơn các dấu hiệu sinh học bướu khác.
Kết hợp CA125 và HE4 tốt hơn là sử dụng đơn lẻ.
Sử dụng thêm các markers khác : không cải thiện độ nhạy

	Độ đặc hiệu (%)	Độ nhạy (%)		
Các dấu hiệu sinh học bướu		Tất cả	Sớm	Muộn
CA125	83,6	73,6	61,9	84,9
HE4	90,8	84,3	69,8	91,5
CA125 + HE4	91,4	89,4	79,4	95,3
CA125 + HE4 + CEA	86,3	90,5	82,5	95,3
CA125 + HE4 + CYFRA21-1	86,2	85,8	71,4	94,3
CA125 + HE4 + EGFR	91,4	89,3	81,0	94,3
CA125 + HE4 + CEA + CYFRA 21-1	90,9	90,0	81,0	95,3

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) :
Ước đoán nguy cơ ung thư buồng trứng ở những phụ nữ có khối u vùng chậu
dựa trên nồng độ HE4, CA125 và tình trạng kinh nguyệt

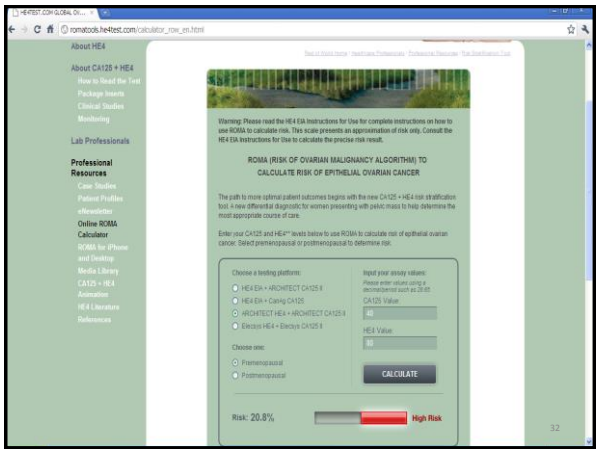
Phụ nữ còn kinh nguyệt : PI = -12.0 + 2.38 x LN[HE4] + 0.0626 x LN[CA125]

Phụ nữ mãn kinh: PI = -8.09 + 1.04 x LN[HE4] + 0.732 x LN[CA125]

Khả năng dự đoán (nguy cơ ung thư buồng trứng), được tính :

Predictive Probability % = exp(PI) / [1 + exp(PI)] x 100

Cut-off giá trị ROMA :
(Đối với Architect CA125 + Architect HE4)
Phụ nữ tiền mãn kinh :
Nguy cơ thấp < 7.4%
Nguy cơ cao ≥ 7.4%
Phụ nữ mãn kinh :
Nguy cơ thấp <25.3%
Nguy cơ cao ≥ 25.3%



OVA-1

- Đánh giá những khối u vùng chậu có khả năng ung thư cao hay thấp cần được phẫu thuật.
- Kết hợp chỉ số của 5 dấu ấn sinh học bướu (Multivariate Index Assay):
  - CA-125
  - Transthyretin (prealbumin)
  - Apolipoprotein A1,
  - β2-microglobulin,
  - transferrin và tình trạng mãn kinh.

Phương pháp tính: Dùng phần mềm OvaCalc.
Phần mềm này số hóa từ 0.0 đến 10.0.

Test range 0 - 10	Còn kinh	Mãn kinh
Nguy cơ thấp	< 5.0	< 4.4
Nguy cơ cao	≥ 5.0	≥ 4.4

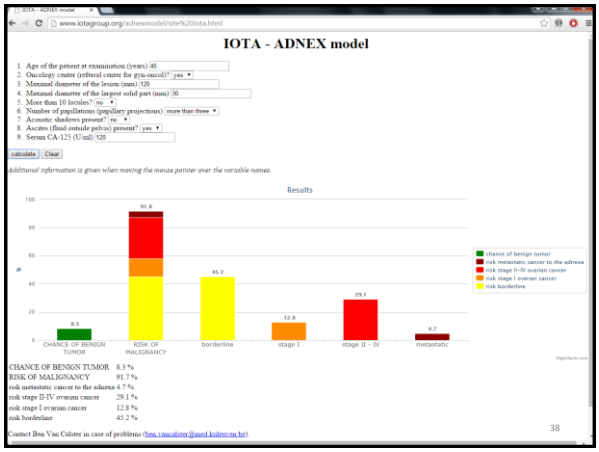
- Độ nhạy : 92,5%; độ đặc hiệu : 42,8%;
- PPV : 42.3%; và NPV : 92,7%.
- Không được chỉ định sau phẫu thuật.
- Không chỉ định ở BN có yếu tố dạng thấp ≥ 250 IU/ L hay triglyceride > 450 mg/dL
- FDA công nhận từ 9/2009.

ADNEX model

- Nghiên cứu đa trung tâm được thực hiện bởi Ben Van Calster, Kirsten Van Hoorde và cộng sự thuộc IOTA group (International Ovarian Tumour Analysis)
- Dựa trên nghiên cứu quan sát, sử dụng những dữ liệu lâm sàng và siêu âm ở 24 trung tâm siêu âm thuộc 10 quốc gia khác nhau (Ý, Bỉ, Thụy Điển, CH Czech, Ba Lan, Pháp, Anh, Trung Quốc, Tây Ban Nha và Canada)
- Thực hiện trên 6.000 phụ nữ có khối u phần phụ.

- ADNEX model (The Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) :
  ước đoán khả năng khối u phần phụ có thể là :
  - lành tính,
  - giáp biên ác,
  - ung thư BT giai đoạn I,
  - ung thư BT giai đoạn II-IV hay
  - ung thư di căn buồng trứng.
- Sử dụng 9 yếu số :
  - 3 yếu tố lâm sàng
  - 6 yếu tố siêu âm

- **3 yếu tố lâm sàng :**
  - Tuổi bệnh nhân
  - Nồng độ CA125
  - Trung tâm siêu âm (trung tâm K hay nơi khác)
- **6 yếu tố siêu âm :**
  - đường kính lớn nhất của sang thương
  - tỉ lệ mô đặc
  - hơn 10 vách ngăn
  - số chồi nhú
  - bóng lưng
  - dịch ổ bụng



Kết luận

- Ung thư buồng trứng : chẩn đoán ở giai đoạn muộn nên tỉ lệ sống còn không cao.
- Phát hiện sớm sẽ cải thiện được sống còn nhưng vẫn còn là thử thách lớn.
- Đánh giá khả năng ung thư buồng trứng trước phẫu thuật giúp có kế hoạch điều trị tốt hơn và chọn lựa phương pháp phẫu thuật thích hợp.
- Có nhiều phương pháp, dữ kiện để tiên đoán ung thư buồng trứng trước phẫu thuật.
- Ứng dụng trên Internet và các thuật toán cho thấy các điều kiện thuận lợi cho các bác sĩ lâm sàng tham khảo để phân biệt khối u phần phụ lành, ác tính trước khi tiến hành phẫu thuật.

Tài liệu tham khảo :

1. *ACOG Committee Opinion No. 477. Obstet Gynecol 117: 742-6, 2011*
2. *Ben Van Calster, Kirsten Van Hoorde et al. 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 multicentre diagnostic study (2014).BMJ ;349:g5920.*
3. *Bast et al (1983). A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer. N Engl J Med 309:883-887.*
4. *Charuwan Tantipalakorn et al (2014). IOTA Simple Rules in Differentiating between Benign and Malignant Ovarian Tumors. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, p 5123-5126.*
5. *Jacobs, Bast Jr. (1989). The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Human Reproduction vol. 4, No. 1:1-12.*
6. *Jordan M Sara, Bristow E Robert (2013). Ovarian cancer biomarkers as diagnostic triage tests. Current Biomarker Findings : 3, 35–42*
7. *Kaijser J., Bourne T. et al (2013). Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. Ultrasound Obstet Gynecol; 41:9–20.*
8. *Mohammed Abdel Baset F., Vijay K. Ahuga, Mohammed Taha (2014). Validation of the Risk of Malignancy Index in primary evaluation of ovarian masses. Middle East Fertility Society Journal 19, 324–328*
9. *Moore RG et al (2008). The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol ;108:402–408*
10. *Nolen B et al (2010). Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. Gynecol Oncol; 117: 440-445*
11. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011). Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal WomenGreen-top Guideline No. 62*
12. *Tien Le, Christoper Giede et al (2009). Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masses. JOCG No.230, p 668 – 673.*
13. http://gin-onc-calculators.com/ovarian.php
14. http://www.iotagroup.org/adnexmodel/

Xin chân thành cám ơn