VAI TRÒ SÀNG LỌC UNG THƯ CỦA CA 15-3 TRONG CÁC KHỐI U VÚ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HẢI PHÒNG

Lê Thanh Bình*, Lâm Thanh Thúy*, Vũ Thanh Hương**

Tóm tắt

Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả trên 158 bệnh nhân vào điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng từ 3/2010 – 3/2012 vì các khối u vú thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán của nhóm nghiên cứu. Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm EPI – INFO 6.0. ***Mục tiêu***: (1) Xác định một số đặc điểm dịch tễ học và các yếu tố liên quan của bệnh nhân U vú (U lành tính tuyến vú / Ung thư vú); (2) Xác định giá trị của CA 15.3 trong sàng lọc và chẩn đoán sớm ung thư vú trên bệnh nhân có khối u vú. ***Kết quả:*** Trong số các bệnh nhân điều trị u vú, ung thư vú chiếm 13,92% và U vú lành tính chiếm 86,07%. Không có sự khác biệt về nghề nghiệp, nơi ở, chỉ số BMI bình thường giữa bệnh nhân U vú lành tính với bệnh nhân K vú (p>0,05). Những người ≥40 tuổi có nguy cơ bị ung thư vú cao hơn 10 lần so với người dưới 40 (OR = 10,89 với 2,85 < 95% CI <48,88) và nguy cơ K vú ở người mãn kinh cao gấp hơn 12 lần so với người còn kinh (OR = 12.42 với 4,09 < 95% CI<39,07). CA15.3 trung bình của nhóm K vú là 16,82 đv/ml cao hơn của nhóm U vú lành tính (với $\overline{X}$ = 11,38 đv/ml) nhưng sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p = 0.11). Các chỉ số sàng lọc K vú của Ca 15.3 trong nghiên cứu: Độ nhậy (Se) = 22,72%; Độ đặc hiệu (Sp) = 95,58% ; Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) = 45,45% ; Giá trị tiên đoán âm tính (NPV) = 88,43% ; Khả năng chẩn đoán đúng (Ac) = 85,44%. ***Bàn luận:*** Không nên chỉ dựa vào CA15.3 đơn thuần để chẩn đoán sớm K vú mà cần phối hợp với một số chỉ điểm khối u khác. Nồng độ CA 15.3 trước mổ nên là một yếu tố để theo dõi tiến triển của bệnh những năm sau.

Abstract:

Role of Breast Cancer Screening with CA 15.3 at Hai Phong Obs/Gyn Hospital

A retrospective cross-sectional study in 158 patients diagnosed as breast tumor followed authors'criteria, admitted to Hai Phong OB/GYN Hospital from March 2010 to March 2012. Data was analyzed using EPI INFO 6.0 software. ***Objectives:*** (1) to identify epidemiological characteristics and other risk factors of breast tumors (benign breast / breast cancer); (2) to determine the value of using CA 15.3 in early diagnosis of breast cancer among patients with breast tumors. ***Results:*** Among studied cases, 13.92% was breast cancer and benign tumor was 86.07%. No statistical differences among two groups (breast cancer and benign tumor) in normal BMI, job and residence (p> 0.05). Breast cancer in groups aged ≥ 40 is ten times higher than groups aged below 40 (OR = 10.89; 2.85<95%CI<8.88). The risk of breast cancer among menopause women is 12 times higher than non-menopause women (OR = 12.42; 4.09 < 95%

CI<39.07). The average of CA15.3 was 16.82U/ml among breast cancer group and 11.38U/ml among benign tumor groups (p=0.11). In the study, Ca15.3 of breast cancer screening: Sensitivity (Se) = 22.72%, Specificity (Sp) = 95.58%, Positive predictive value (PPV) = 45, 45%, Negative predictive value (NPV) = 88.43% and Accuracy (Ac) = 85.44%.

The authors recommend that should not use CA 15.3 alone to confirm breast cancer. It should be combined with other tumor markers. Levels of CA 15.3 before surgery should be known as an indicator for follow up.

(*) Bộ môn Phụ Sản - ĐHY Hải Phòng ; (**) Khoa Phụ Nội - BV Phụ Sản Hải phòng

Đặt vấn đề

Trong 20 năm qua, việc sàng lọc ung thư bằng các chất chỉ điểm khối u - là các chất mà nồng độ chúng thay đổi trong máu hay một số dịch cơ thể liên quan tới việc phát triển các khối u ác tính trong cơ thể - là 1 biện pháp hy vọng khối ung thư sẽ được phát hiện sớm khi kích thước còn rất nhỏ (1mg hay 10^6 tế bào). CA15.3 là chất chỉ điểm được sử dụng rộng rãi nhất trong sàng lọc ung thư vú.

Tại Hải Phòng, chúng tôi thực hiện đề tài ***"Nhận xét vai trò sàng lọc ung thư vú của CA 15.3 trong các khối u vú điều trị tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng từ tháng 03/2010 đến 03/2012"*** nhằm mục đích:

+ Xác định một số đặc điểm dịch tễ học của khối U vú (U lành tính tuyến vú / Ung thư vú) và một số yếu tố liên quan.

+ Xác định giá trị của CA 15.3 và khả năng chẩn đoán sớm ung thư vú của CA 15.3 trên bệnh nhân có khối u vú được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng từ tháng 03 / 2010 đến 03 / 2012.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu:

+ Các bệnh nhân có khối u vú được chẩn đoán và điều trị tại BV Phụ sản Hải Phòng từ tháng 03/2010 đến 03/2012.

+ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán và điều trị tại BV Phụ sản Hải phòng

- Có kết quả xét nghiệm CA 15.3 trước mổ

- Có kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh lý sau mổ

- Hồ sơ đủ các thông tin theo mẫu của hồ sơ nghiên cứu

+ Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân được xét nghiệm hoặc đã điều trị ở nơi khác đến BV Phụ sản Hải Phòng để theo dõi hoặc điều trị tiếp

Phương pháp nghiên cứu:

* Đây là một nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang

* Cỡ mẫu tính: $n = Z^2_{\alpha/2} \times p(1-p) / \Delta^2 = n \geq 96$. Thực tế nghiên cứu, n = 158

Trong đó: $Z_{\alpha/2}$: hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% (= 1,96)

p là tỷ lệ có khối u vú , do chưa có số liệu tại Hải Phòng nên lấy p=0,5

Δ là khoảng sai lệch mong muốn 10% (= 0,1)

α : mức ý nghĩa thống kê 95%

* Định lượng CA 15.3

- Phương pháp sinh hoá miễn dịch ECLIA (Electro Chemilumiescence Immunoassay), được thực hiện trên máy Cobas e 411.

- Kết quả: người bình thường có nồng độ CA 15.3 < 25 U/ml

Xử lý số liệu:

+ Dùng chương trình EPI – INFO 6.0:

+ Cách tính độ nhậy và độ đặc hiệu qua kết quả xét nghiệm.

Kết quả xét nghiệm	Có bệnh	Không có bệnh	Tổng số
Dương tính	a	b	a + b
Âm tính	c	d	c + d
Tổng cộng	a + c	b + d	a + b + c + d

Trong đó: a = Số dương tính thật
c = Số âm tính giả
b = Số dương tính giả
d = Số âm tính thật
a + c = Tổng số người bệnh đã xét nghiệm
b + d = Tổng số người lành đã làm xét nghiệm

- Độ nhậy (Sensitivity) được tính theo công thức: Se (%) = a / (a+c)

- Độ đặc hiệu (Specificity) được tính theo công thức: Sp(%) = d / (d +b)

- Giá trị tiên đoán dương tính (Positive Predictive Value) PPV(%)= a / (a + b)

- Giá trị tiên đoán âm tính (Negative Predictive Value) NPV (%) = d / (c + d)

- Khả năng chẩn đoán đúng (Accuracy) của xét nghiệm:

$$Ac\ (\%) = \frac{\text{Số test (-) của u lành tính + Số test (+) của ung thư}}{\text{Tổng số test}}$$

Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Đây là nghiên cứu hồi cứu trên hồ sơ bệnh án lưu tại phòng KHTH / BV Phụ Sản Hải Phòng, không can thiệp đến quá trình chẩn đoán và điều trị.

- Kết quả nghiên cứu được bảo mật

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu và một số yếu tố liên quan

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ lâm sàng

Các yếu tố		U vú lành tính		K vú		p	
		Trường hợp	Tỷ lệ %	Trường hợp	Tỷ lệ %		
Tuổi	<20	9	06,62	***0***	***00,00***		
	20-29	51	37,50	***1***	***04,55***		
	30-39	26	19,12	***2***	***09,09***		
	40-49	31	22,79	***5***	***22,73***	0,65	0,00001
	50-59	18	13,24	***8***	***36,36***	0.29	
	60-69	1	00,74	***4***	***18,18***		
	> 70	0	00,00	***2***	***09,09***		
Nghề nghiệp	NV	36	26,47	***3***	***13,64***		
	CN	26	19,11	***1***	***04,54***		
	Nội trợ	39	28,67	***8***	***36,36***	0.92	
	LR	16	11,76	***7***	***31,82***	0.73	
	SV – HS	18	13,23	***0***	***00,00***		
	Nghề khác	1	00,74	***3***	***13,64***		
Địa dư	Nông thôn	68	50,00	***14***	***63,64***	0.32	
	Thành phố	68	50,00	***8***	***36,36***	0.37	
Tổng số		136	86,07%	***22***	***13,92%***		

+ Trong nhóm nghiên cứu, K vú 13,92% và U vú lành tính 86,07%

+ Tỉ lệ K vú / U vú lành không khác biệt ở nhóm tuổi 40-49 với p=0,65 và 50-59 với p=0.29. Ở nhóm tuổi ≥ 40 có tỉ lệ K vú cao hơn u vú lành tính (p = 0.00001)

+ Về nghề nghiệp và nơi cư trú: tỉ lệ mắc giữa U lành và K vú không khác biệt có ý nghĩa thống kê với p > 0,05

Bảng 2: Sự liên quan của bệnh vú với tiền sử kinh nguyệt

Tiền sử Kinh nguyệt		**U vú lành tính**		**K vú**		P	
		Trường hợp	Tỷ lệ %	Trường hợp	Tỷ lệ %		
Còn kinh	*Đều*	102	75,00	***4***	***18,18***		OR=12,42
	Không đều	14	10,29	***3***	***13,64***		
Mãn kinh		20	14,71	***15***	***68,18***	0.001	
Tổng số		**136**	**100,00**	**22**	**100,00**		

- Ở người còn kinh, tỉ lệ K vú ít hơn so với U vú lành với p<0.05 (p=0,02).

- K vú ở người mãn kinh cao gấp hơn 12 lần so với người còn kinh (OR = 12,42 với 4,09 < 95% CI > 39,07).

Bảng 3: Liên quan đến tiền sử sinh đẻ

TS thai sản		**U vú lành tính**		**K vú**		p
		Trường hợp	Tỷ lệ %	Trường hợp	Tỷ lệ %	
Số lần đẻ	Độc thân	41	30,15	1	04,55	
	Chưa đẻ	7	05,15	1	04,55	
	Đẻ 1 lần	33	24,26	1	04,55	
	Đẻ 2-3 lần	54	39,71	17	77,26	0.006
	Đẻ ≥4 lần	1	00,73	2	09,09	
Tổng số		**136**	**100,00**	**22**	**100,00**	

Tỉ lệ mắc K vú ở nhóm phụ nữ đẻ 2-3 lần là 77.26% cao hơn tỉ lệ mắc u vú lành tính 39.71% một cách có ý nghĩa thống kê với p=0,006.

Bảng 4: Liên quan tới BMI

BMI		**U vú lành tính**		**U vú ác tính**		p
Chỉ số BMI	**Phân loại**	Trường hợp	Tỷ lệ %	Trường hợp	Tỷ lệ %	
<18,5	Gầy	40		1	4,55	
18,5 - 22,9	Bình thường	83	0.23	17	77,26	0.23
23 - 24,9	Tiền béo phì	8	5,89	2	9,09	
25 – 29,9	Béo phì độ I	5	3,67	1	4,55	
> 30	Béo phì độ II	0	0	1	4,55	
Tổng số		**136**	**100**	**22**	**100**	

Ở nhóm có BMI bình thường, không có sự khác biệt về tỉ lệ giữa U vú lành và K vú (p = 0.23) và khả năng mắc bệnh ung thư vú và u vú lành tính ở người có BMI bình thường là như nhau..

Bảng 5: Tần suất gặp bệnh ở 2 vú:

Vị trí	U vú lành tính		K vú		P
	Trường hợp	Tỷ lệ %	Trường hợp	Tỷ lệ %	
Vú phải	69	50,74	10	45,45	0.76
Vú trái	46	33,82	11	50,00	0.38
Hai vú	21	15,44	1	04,55	
Tổng số	**136**	**100,00**	22	**100,00**	

Nhận xét : Giữa nhóm U lành với K vú, không có sự khác biệt về vị trí gặp ở vú phải (p=0,21), vú trái (p = 0,38).

Nồng độ CA 15.3 với Khối u Vú

Bảng 6: Nồng độ CA 15.3 trong nhóm nghiên cứu

	U vú lành tính		K vú		P
158 cas	Số ca	%	Số ca	%	0.11
	136	86,07	22	13,93	
CA 15-3	$\overline{X}$ = *11,38* ± *6,25* UI/ml		$\overline{X}$ =*16,82* ± *9,29* UI/ml		

- Nồng độ CA15.3 trong nhóm K vú là $\overline{X}$ = 16,82 ± 9,29U/ml (không phân biệt tuổi, kích thước khối K, mức độ di căn, …) cao hơn trong nhóm U vú lành tính với $\overline{X}$ = 11,38 ± 6,25U/ml nhưng không có ý nghĩa thống kê với p = 0.11.

Bảng 7: CA 15.3 với Kích thước khối u

Kích thước khối u		U vú lành tính		K vú		P
		n	CA15.3		CA153	
T1a	<1cm	27	$\overline{X}$ =13,64 ±6,29	1	$\overline{X}$ =22,50	
T1b	>1-2cm	73	$\overline{X}$ =12,29 ±5,62	6	$\overline{X}$ =17,67 ±11,05	0,32
T2	>2-5cm	34	$\overline{X}$ =10,99 ±4,85	13	$\overline{X}$ =15,76 ±10,54	0,002
T3,4	>5cm	2	$\overline{X}$ =12,40 ±3,54	2	$\overline{X}$ = 15,85 ±8,41	0.57
Tổng cộng		136	$\overline{X}$ = 11,38 ± 6,25	22	$\overline{X}$ =16,82 ± 9,29	

- Giữa U lành và K vú, không có sự khác biệt về nồng độ trung bình của CA15.3 ở kích thước u 1 - 2cm hoặc >5cm (với p>0,05).

Bảng 8: CA 15.3 với tình trạng di căn hạch trong K vú

Di căn hạch nách	Số ca	CA 15.3
N0	11	$\overline{X}$ = 13,14 ± 8,52
N1	7	$\overline{X}$ = 17,51 ± 9,91
N2	4	$\overline{X}$ = 24,50 ± 7,63

Nồng độ CA15.3 tăng dần với tình trạng di căn hạch nách nhưng không có ý nghĩa thống kê (p=0.1).

Bảng 9: Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán và khả năng chẩn đoán đúng

Kết quả xét nghiệm	*Có bệnh*	*Không bệnh*	*Tổng số*
Dương tính (CA15.3 > 25UI/L)	a = ***5***	b = ***6***	a + b = ***11***
Âm tính (CA15.3 < 25UI/L)	c = ***17***	d = ***130***	c + d = ***147***
Tổng cộng	a + c = ***22***	b + d = ***136***	a + b + c + d =***158***

- K vú có 5/22 trường hợp CA 15.3 ≥ 25UI/L (dương tính thật)

- U lành có 6/136 trường hợp CA15.3 ≥ 25UI/L (dương tính giả)

- U vú lành tính có 130/136 trường hợp CA15.3 < 25UI/L (âm tính thật)

- K vú có 17/22 trường hợp CA15.3 < 25UI/L (âm tính giả)

- **Độ nhậy (Se)** = *a / (a+c)x 100* = **22,72%**

- **Độ đặc hiệu(Sp)** = *d / (d +b)x 100* = **95,58%**

- **Giá trị tiên đoán dương tính(VPP)** = *a / (a + b) x 100* = **45,45%**

- **Giá trị tiên đoán âm tính(VPN)** = *d/(c + d) x 100* = **88,43%**

- **Khả năng chẩn đoán đúng(Ac)=** *(a + d)/(a+b+c+d) x 100* = **85,44%**

Bàn luận

Qua nghiên cứu 158 trường hợp có khối U vú thỏa mãn các tiêu chuẩn đặt ra được chẩn đoán và điều trị tại BV Phụ sản Hải Phòng, chúng tôi thấy:

Đặc điểm dịch tễ và một số yếu tố liên quan

+ Tỉ lệ mắc U vú lành tính (86,07%) hơn nhiều tỉ lệ mắc K vú (13,93%). Ung thư vú là 1 trong 2 loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ nước ta và có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào. Số người trẻ bị ung thư vú chiếm khoảng 20 - 25% , phụ nữ từ 35 tuổi trở lên có nguy cơ mắc bệnh cao và càng lớn tuổi, nguy cơ càng tăng do chịu tác động lâu dài của estrogen như những người có kinh nguyệt sớm trước 10 tuổi và mãn kinh sau 55 tuổi, hoặc dùng nhiều liệu pháp nội tiết thay thế sau mãn kinh trong thời gian dài; chưa bao giờ sinh con hay có con đầu lòng muộn (sau 30 tuổi)….

Trong nghiên cứu này, khi so sánh tỉ lệ mắc U vú lành tính / K vú ở từng nhóm tuổi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa (p > 0,05). Tuy nhiên, nếu so sánh ở những người trên 40 và dưới 40 tuổi lại cho thấy tỉ lệ bị K vú ở người trên 40 tuổi cao hơn hẳn một cách có ý nghĩa với p = 0,00001 và nguy cơ mắc K vú ở người trên 40 tuổi cao gấp hơn 10 lần người dưới 40 tuổi (OR = 10,89 với 2,85 < 95% CI > 48,88).

U vú không phải là quá khó để phát hiện trong thăm khám lâm sàng, vấn đề là cần nâng cao sự hiểu biết cho cộng đồng về nguy cơ K vú, biết cách tự khám vú để phát hiện những dấu hiệu bất thường và đến khám chuyên khoa sàng lọc sớm, trước khi u đã quá to. Nếu phát hiện ở giai đoạn 0, tỷ

lệ khỏi bệnh là 100%. Đến giai đoạn 1, 2, 3 và 4, tỷ lệ khỏi bệnh giảm dần, còn 95%, 80%, 72% và 25%.

Cũng trong nghiên cứu này, về nghề nghiệp và nơi cư trú thì tỉ lệ mắc giữa U lành và K vú không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

+ Ở người mãn kinh, tỉ lệ K vú lớn hơn U lành tính với p <0.05 (p=0.001). Từ bảng 2, chúng tôi cũng nhận thấy nguy cơ K vú ở người mãn kinh cao gấp hơn 12 lần so với người còn kinh (OR = 12.42 với 4,09 < 95% CI > 39,07). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Rubial A & cs (ĐH Barcelona - Spain), khi nghiên cứu trên 340 phụ nữ, tuổi từ 27 - 83, kết quả cho thấy tỉ lệ K vú gặp ở phụ nữ đã mãn kinh là cao hơn (p = 0.032).

+ Tỉ lệ mắc K vú ở nhóm phụ nữ đẻ 2-3 lần là 77.26% cao hơn tỉ lệ mắc u vú lành tính 39.71% một cách có ý nghĩa thống kê với p=0,006. Điều này ngược với dịch tễ học K vú của nhiều tác giả khi thấy K vú liên quan nhiều với nhóm chưa đẻ hoặc đẻ ít.

Tại nghiên cứu này chưa so sánh được nguy cơ mắc ở người béo phì, nhưng nhìn chung giữ BMI trong giới hạn bình thường có thể hạn chế được các nguy cơ về các bệnh ung thư nói chung trong đó có ung thư vú. Theo Tổ chức quốc tế Nghiên cứu về ung thư (IARC) "ước tính có 25-30% trường hợp ung thư có thể tránh được nếu phụ nữ thon thả hơn và luyện tập nhiều hơn" và Quỹ nghiên cứu Ung thư thế giới (WCRF) cũng khẳng định: 40% trường hợp ung thư có thể tránh được nếu tuân thủ lối sống lành mạnh hơn. Tuy nhiên, Robert Baan (chuyên gia IARC) cho biết: hiện chưa biết chính xác liệu những phụ nữ thừa cân có thể giảm nguy cơ ung thư nếu họ giảm cân hay nguy cơ này đã được định hình sẵn rồi.

Theo Carlo La Vecchia, ĐH Milan (Anh), tại Anh, cứ 5 phụ nữ có 1 người béo phì và tỉ lệ tử vong vì ung thư vú ở béo phì cao hơn phụ nữ cân nặng bình thường là 50%.

+ Trong nghiên cứu này tôi không thấy có sự khác biệt về vị trí khối K vú, mặc dù

K vú trái (50%) lớn hơn vú phải (45.45%). Theo trung tâm Ung thư California, trong thời gian 1988 - 1999: tại Mỹ, các khối U vú thường ở vú bên trái hơn ở vú bên phải và ung thư vú ở bên trái (52%) nhiều hơn so với bên phải (48%). Các nhà khoa học đã không thể tìm ra lý do tại sao điều này là như vậy, nhưng nó là sự thật đối với phụ nữ từ tất cả các nhóm dân tộc, các nhóm tuổi, ở giai tiến triển hay mới phát hiện [21]

2. Giá trị của CA 15.3 và khả năng chẩn đoán sớm ung thư vú

+ Nồng độ CA15.3 trong nhóm nghiên cứu cho thấy: nồng độ CA15.3 trung bình trong nhóm K vú là $\overline{X}$ = 16,82 ± 9,29U/ml (không phân biệt tuổi, kích thước khối K, mức độ di căn, …) cao hơn trong nhóm lành tính với $\overline{X}$ = 11,38 ± 6,25U/ml nhưng không có ý nghĩa thống kê với p = 0.11. CA 15.3 cũng tăng ngay cả trong U vú lành tính và một số khối u khác không ung thư. Vì vậy, rất có thể giá trị trung bình đã không phản ánh khả năng sàng lọc đúng mức của CA 15-3.

Tại Viện Ung thư châu Âu, nhóm tác giả Sandri MT, Salvatici M, Botteri E & cs (2012) khi nghiên cứu 7942 bệnh nhân K vú đã nhận thấy: giá trị trung bình của CA 15.3 chỉ là 17.0 U/ml, nhưng đặc biệt tăng lên > 20U/ml nếu có thụ thể hormone sinh dục nữ HR dương tính. Ngoài ra, nồng độ CA 15.3 ở K vú còn thay đổi phụ thuộc vào tuổi, kích thước khối u, giai đoạn chưa có/đã có di căn, …

Trong 1 nghiên cứu có đối chứng trên 35 trường hợp K vú, nhóm tác giả Hewala TI, Abd El-Monaim NA, Anwar M, Ebied SA (Ai cập - 2012) nhận thấy CA 15.3 trung bình là 23U/ml.

+ Trong nhóm khối u 2 - 5cm, nồng độ trung bình của CA15.3 ở K vú cao hơn U vú lành tính có ý nghĩa với p <0.05 (p=0.002). González-Sistal A, Arias JI & Rubial. A (ĐH Barcenola) nghiên cứu trên 340 phụ

nữ bị K vú, nhóm tác giả cũng nhận thấy CA15.3 tăng ở những bệnh nhân có khối K kích thước >2cm (p=0.003) nhưng không có khối K nào to > 5cm như trong nghiên cứu này. CA15.3 tăng của có thể không những liên quan tới kích thước khối u mà còn phụ thuộc mức độ ác tính, sự di căn,...

+ Nghiên cứu miễn dịch enzym trong huyết thanh ở 733 phụ nữ bị ung thư vú của Wojtacki J, Kruszewski WJ đã chỉ ra rằng giá trị CA15-3 cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có di căn xa (N = 149), K vú tái phát (N = 530; p <0,0001), giá trị trung bình cao nhất CA15-3 ở những bệnh nhân có di căn gan và di căn nhiều nơi, thấp hơn ở những người di căn xương hoặc di căn phổi, và thấp nhất khi di căn hạch thượng đòn[17]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy CA 15-3 tăng dần ở 3 nhóm, cao nhất ở nhóm K vú tái phát, di căn, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Có thể do số mẫu nhỏ có thể đã ảnh hưởng đến giá trị của kết quả.

+ Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính / âm tính và mức độ chính xác của CA 15.3.

"Độ nhạy" là khả năng phát hiện đúng những người bị bệnh của một xét nghiệm và "Độ đặc hiệu" là khả năng phát hiện đúng những người không bị bệnh của xét nghiệm. Một xét nghiệm lý tưởng là một xét nghiệm phải đạt được "độ nhạy" 100% và "độ đặc hiệu" 100%. Tuy nhiên, hiếm có xét nghiệm nào đạt được đòi hỏi này vì thường "độ nhạy" cao thì "độ đặc hiệu" giảm và ngược lại.

- Độ nhạy của CA 15.3 trong nghiên cứu này tương đối thấp là 22.72% trong khi độ đặc hiệu lại rất cao: 95,58%. Về lý thuyết, chỉ số này cho thấy xét nghiệm phát hiện đúng người bệnh thấp chỉ khoảng 22,72% và khả năng loại trừ bệnh cao tới 95,58%.

- Trong thực tế, khi sàng lọc cho một cộng đồng, cả thầy thuốc và người bệnh lại quan tâm đến giá trị tiên đoán và khả năng chẩn đoán đúng của xét nghiệm.

Giá trị tiên đoán dương tính là khả năng có bệnh khi kết quả xét nghiệm dương tính. Trong nghiên cứu này, giá trị tiên đoán dương tính của CA 15.3 chỉ đạt 45,45% do số dương tính giả cao hơn cả dương tính thật. Giá trị tiên đoán âm tính là khả năng loại trừ bệnh khi xét nghiệm âm tính. Trong nghiên cứu này, giá trị tiên đoán âm tính của CA 15.3 đạt 88,43% do số âm tính giả thấp hơn nhiều so với âm tính thật.

- Nhìn tổng thể trong nghiên cứu này, khả năng chẩn đoán đúng bệnh K vú của đơn độc một xét nghiệm CA 15.3 là 85,44%. Do đó, CA15.3 chỉ nên coi là xét nghiệm định hướng, mang tính chất hỗ trợ, theo dõi tái phát di căn của K vú.

Tại ĐH Ulm (Đức - 1991), Safi F, Kohler I, Röttinger E, Beger H. nghiên cứu giá trị của CA 15.3 trong K vú trên 1342 trước khi mổ cũng nhận thấy: chỉ có 31% CA 15.3 dương tính thật với K vú, có 9% dương tính giả với U vú lành tính và 22% dương tính thật nhưng với các ung thư khác.

Tác giả	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Zheng.H, Luo.RC - 2006	55.6%	93,3%
Hewala TI, Abd El-Monaim NA - 2012	45,8%	100%
Lê Bình, Vũ Hương & Lâm Thúy - 2012	22,72%	95.58%

Một mình CA 15.3 không thể quyết định được chẩn đoán vì sẽ làm bỏ sót ca bệnh, mà cần phải làm các xét nghiệm khác như: X quang, siêu âm, tế bào học, mô bệnh học. Ngay để sàng lọc K vú, ngoài CA 15.3 cũng còn có các tumor marker khác nên phối hợp như CA 27.29 hoặc CEA, CA 12.5, ... Việc phối hợp các tumor marker sẽ bổ sung và nâng cao khả năng chẩn đoán đúng hoặc sàng lọc bệnh K vú.

Kết luận

Trong 2 năm (03 / 2010 - 03 / 2012), chúng

tôi đã thu thập được 158 bệnh nhân có khối U vú vào điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn trong nghiên cứu đề ra. Chúng tôi nhận thấy:

Đặc điểm dịch tễ lâm sàng và một số yếu tố liên quan của nhóm nghiên cứu

+ K vú chiếm 13,92% và U vú lành tính chiếm 86,07%

+ Tuổi ≥ 40 tỉ lệ mắc K vú cao hơn hẳn U vú lành tính (p = 0,00001). Khi đã có U vú thì nguy cơ mắc K vú ở người trên 40 tuổi cao gấp hơn 10 lần người dưới 40 tuổi (OR = 10,89 với 2,85 < 95% CI > 48,88)

+ Không có khác biệt về nghề nghiệp, nơi ở giữa U vú lành tính và K vú (p>0,05)

+ Tỉ lệ gặp K vú ở người mãn kinh lớn hơn (p=0.001). Khi đã có U vú, nguy cơ K vú ở người mãn kinh cao gấp hơn 12 lần so với người còn kinh (OR = 12.42 với 4,09 < 95% CI > 39,07).

+ Tỉ lệ K vú / U vú lành tính ở 2 vú và ở người có chỉ số BMI bình thường không có sự khác biệt (p > 0,05).

Vai trò của CA 15.3 trong sàng lọc K vú ở nhóm nghiên cứu

+ CA15.3 nhóm K vú $\overline{X}$ = 16,82 ± 9,29U/ml cao hơn nhóm U vú lành tính với $\overline{X}$ = 11,38 ± 6,25U/ml nhưng không có ý nghĩa thống kê (p = 0.11).

+ Với khối U vú có kích thước 2 - 5cm, CA15.3 ở K vú $\overline{X}$ =15,76 ±10,54 cao hơn U vú lành tính $\overline{X}$ =10,99 ±4,85 với p = 0.002.

+ Với K vú, nồng độ CA15.3 không có sự khác biệt giữa nhóm chưa di căn / di căn (p=0.1) và các mức độ di căn (p=0,1).

+ Các chỉ số sàng lọc K vú của Ca 15.3 trong nghiên cứu:

- Độ nhậy (Se) = 22,72%
- Độ đặc hiệu (Sp) = 95,58%
- Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) = 45,45%
- Giá trị tiên đoán âm tính (NPV) = 88,43%
- Khả năng chẩn đoán đúng (Ac) = 85,44%

Qua nghiên cứu, chúng tôi cho rằng, không nên đơn độc dựa vào CA 15.3 để chẩn đoán sớm K vú mà nên phối hợp với một vài tumor marker khác, đồng thời, nồng độ CA 15.3 trước mổ như giá trị ban đầu để theo dõi tiến triển của bệnh những năm sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Park S, Ahn HK, Park LC*: " Implications of Different CA 15-3 Levels according to Breast Cancer Subtype at Initial Diagnosis of Recurrent or Metastatic Breast Cancer "*.Oncology; Epub 2012 Mar 16. : 82(3):180-7.
2. Sandri MT, Salvatici M*: " Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer "*- Epub 2011 Nov 9. 132(1):317-26.
3. Agrawal AK, Jelen M: *" The importance of preoperative elevated serum levels of CEA and CA15-3 in patients with breast cancer in predicting its histological type "*- Jan 1, 2010.
4. González-Sistal A, Arias JI, Ruibal A-*" CA 15-3 serum levels in patients with ductal breast carcinoma: relationship with clinicopathological parameters and tumor markers"*-2012Jan.27(1):47-52.
5. Gan To Kagaku Ryoho.Kurebayashi J-*Biomarkers in breast cancer- 2004 Jul.*
6. *Gan To Kagaku Ryoho. Kurebayashi J0-Tumor markers in breast cancer*-Article in Japanese 2004 Nov. ;31(7):1021-6.
7. Atoum M, Nimer N, Abdeldayem S, Nasr H-"*Relationships among Serum CA15-3 Tumor Marker, TNM Staging, and Estrogen and Progesterone Receptor Expression in Benign and Malignant Breast Lesions"*- 2012. 13(3):857-60.
8. Nishimura R, Nagao K, et al. "*Elevated serum CA15-3 levels correlate with positive*

estrogen receptor and initial favorable outcome in patients who died from recurrent breast cance"r- 2003. 10(3):220-7

9. Muthuswamy S, Raste AS. et al. "*Clinical significance of cancer antigen, CA 15.3 in breast cancer"*- Indian J Med Sci. 2000 Oct. 54(10):442-7.
10. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. *Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer- Cancer Treat Rev.* 2000 Apr. 26(2):91-102.
11. Gion M, Peloso L, Mione R-"*Tumor markers in breast cancer monitoring should be scheduled according to initial stage and follow-up time: a prospective study on 859 patients"*. Cancer J. 2001 May. 7(3):181-90.
12. Arslan N, Serdar M, Deveci S, Ozturk B, et al. *Use of CA15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis-* Ann Nucl Med. 2000 Oct. 14(5):395-9.
13. Mangkharak J, Patanachak C. *The evaluation of combines cintimammography and tumor markers in breast cancer patients. Anticancer Res.* 1997 May. 17(3B):1611-4
14. Hou MF, Huang TJ…*-Comparison of serum CA15-3 and CEA in breast cancer.. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.* 1995 Dec. 11(12):660-6.
15. Samy N, Ragab HM, El Maksoud NA, Shaalan M-*Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. Cancer Biomark.* 2010.
16. Sütterlin M, Bussen S, Trott S, Caffier H-"*Predictive value of CEA and CA 15-3 in the follow up of invasive breast cancer"*. 1999 Jul. 6(2):63-72.
17. Wojtacki J, Kruszewski WJ. *Elevation of serum Ca 15-3 antigen: an early indicator of distant metastasis from breast cancer. Retrospective analysis of 733 cases.* Przegl Lek. 2001. 58(6):498-503.
18. Bensouda Y, André F et al. *Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status. Bull Cancer.* 2009 Oct. 96(10):923-8.
19. Coveney EC, Geraghty JG et al. "*The clinical value of CEA and CA 15-3 in breast cancer management. Int J Biol Markers"*. 1995 Jan. 10(1):35-41.
20. O'Hanlon DM, Kerin MJ et al. *A prospective evaluation of CA15-3 in stage I carcinoma of the breast"*.J Am Coll Surg. 1995 Feb. 180(2):210-2.
21. Sandy L. Kwong, M.P.H. *Information in this section comes from Chapter 9 of Breast Cancer in California, "Laterality, Detailed Site, and Histology of Female Breast Cancer, California, 1988–1999,"* , 2003.