

## Nghiên cứu biến đổi nồng độ CEA ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng sau phẫu thuật và hoá xạ trị bổ trợ

Phạm Đức Lộc\*; Nguyễn Danh Thanh\*

### TÓM TẮT

Xác định nồng độ CEA huyết thanh của 30 bệnh nhân (BN) ung thư đại trực tràng (UTĐT) và 17 BN ung thư trực tràng (UTTT) sau phẫu thuật 3 - 4 tuần, sau 3 và 6 liệu trình hóa chất theo phác đồ FUFA đối với BN UTĐT; sau xạ trị 50 Gy và sau 4 liệu trình hoá chất đối với BN UTTT. 33,3% BN UTĐT và 64,7% BN UTTT có CEA giảm < 5 ng/ml. CEA huyết thanh ở BN ung thư đại trực tràng có di căn x-ơng, di căn gan cao hơn so với CEA của BN không có di căn và không giảm sau điều trị hóa chất.

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

### The changes of postoperative and post radio-chemotherapy CEA serum concentration of 47 colorectal cancer patients

#### SUMMARY

CEA serum concentration level of 30 colon cancer and 17 rectal cancer patients was measured at 3 - 4 weeks after operation, post- chemotherapy (FUFA) 3 cycles, 6 cycles for colon cancer patients; post-cobalttherapy (50 Gy) and post-chemotherapy 4 cycles for rectal cancer patients. Response to therapy for colon cancer patients with reduce CEA serum concentration (< 5 ng/ml) was achieved in 33.3% of patients and for rectal cancer patients was achieved in 64.7%. The CEA concentration level of colorectal cancer patients with bone metastasis, liver metastasis was significantly higher and it did not decrease after therapy.

\* Key words: Colorectal cancer; CEA concentration.

#### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐT) là một trong những bệnh ác tính phổ biến, có tỷ lệ tử vong cao tại các nước châu Âu và Mỹ. Ở Việt Nam, UTĐT nằm trong số các bệnh

ung thư hay gặp, đứng hàng thứ 1 ở nam và thứ 3 ở nữ. UTĐT ở nước ta được phát hiện ở giai đoạn muộn, khi đã có di căn hạch hoặc di căn xa, do đó việc điều trị gặp khó khăn và kết quả còn hạn chế.

\* Bệnh viện 103

Phân biện khoa học: PGS. TS. Lê Trung Hải

Xét nghiệm miễn dịch xác định sự thay đổi của các chất chỉ điểm khối u đang được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán, theo dõi kết quả điều trị và tiên lượng bệnh.

Một số công trình nghiên cứu biến đổi nồng độ CEA trên BN UTĐT được hóa trị, xạ trị cho thấy: có thể dùng CEA như một trong những chỉ tiêu để tiên lượng đời sống

kéo dài của BN. Thời gian sống thêm của BN phụ thuộc vào đáp ứng điều trị, sự thay đổi mức CEA trong điều trị. Bệnh thuyên giảm thì CEA giảm và ngược lại, bệnh tiến triển thì CEA tăng. Qua đó cho thấy, định lượng CEA sau phẫu thuật giúp đánh giá diễn biến của bệnh, phát hiện tái phát và hiệu quả của điều trị phối hợp. CEA tăng cao ở BN có di căn gan, di căn phổi, xương...

Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Nghiên cứu sự biến đổi CEA ở BN UTĐTT sau phẫu thuật và sau điều trị bằng hóa xạ trị bổ trợ, qua đó tìm hiểu mối liên quan giữa CEA với tình trạng di căn.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

47 BN có chẩn đoán giải phẫu bệnh lý là ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, đã phẫu thuật cắt bỏ khối u, trong đó, 30 BN UTĐT, 17 BN UTĐT bổ trợ phẫu thuật tại Khoa Ngoại bụng (BM2) và xạ trị, hóa trị tại Khoa Y học Hạt nhân (K71), Bệnh viện 103 từ tháng 6 - 2009 đến 6 - 2010. BN thuộc giai đoạn II, III, thể trạng cho phép điều trị bằng tia xạ, hoá chất sau phẫu thuật.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Sau phẫu thuật 3 - 4 tuần, chuyển BN đến Khoa Y học Hạt nhân và Xạ trị để điều trị tiếp. Điều trị hoá chất theo phác đồ FUFA: leucovorin (calcifolinate) 50 mg/ngày + 5 FU 425 mg/m<sup>2</sup> diện tích da cơ thể/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 - 5.

Bảng 1: Phân giai đoạn bệnh theo Dukes.

GIAI ĐOẠN BỆNH (DUKES)	UTĐT		UTTT	
	n	%	n	%

- BN UTĐT: điều trị bằng hoá chất 6 liệu trình. Lần 1: sau phẫu thuật 5 tuần, sau đó điều trị lặp lại ở tuần thứ 9, 13, 17, 21, 25.

- BN UTĐT bổ trợ: sau phẫu thuật 5 tuần, xạ trị khung chậu 50 Gy + hoá chất 4 đợt ở tuần 13, 17, 21 và 25.

- Chiếu xạ trên máy Cobalt-60 TOSHIBA, suất liều chiếu 62 - 55 cGy/phút (trong thời gian nghiên cứu), tại Khoa Y học Hạt nhân, Bệnh viện 103.

- Xạ hình toàn thân: trên máy ghi hình phóng xạ photon đơn thuần (SPECT) của hãng GE (Mỹ), tại Khoa Y học Hạt nhân, Bệnh viện 103. Dược chất phóng xạ dùng để ghi hình là <sup>99m</sup>Tc-MDP, do Viện Kỹ thuật Hạt nhân Đà Lạt cung cấp.

- Xét nghiệm CEA bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, trên máy Asym5 của hãng Abbott, vào thời điểm: sau phẫu thuật 3 - 4 tuần; sau các đợt điều trị hoá chất đối với BN UTĐT và sau xạ trị 4 tuần, sau các đợt hoá chất tiếp theo với BN UTĐT bổ trợ.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

Trong 47 BN nghiên cứu, 35 BN nam, 12 nữ, thấp nhất 23 tuổi, cao nhất 75, trung bình 54,0 ± 12,2. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 35/12 = 2,91 lần.

Do mục đích nghiên cứu, nên trong nhóm chỉ có BN giai đoạn B và C theo phân loại Dukes. BN Dukes A không có chỉ định hoá trị, BN Dukes D không đủ điều kiện hoá trị cả 6 liệu trình.

B	24	80,0	14	82,4
C	6	20,0	3	17,6

**2. Biến đổi nồng độ CEA của BN sau điều trị.**

\* Nồng độ CEA ở BN UTĐT:

Bảng 2: Nồng độ CEA của BN qua 3 thời điểm xét nghiệm.

MỨC CEA (ng/ml)	SAU PHẪU THUẬT		SAU HÓA TRỊ 3 LIỆU TRÌNH		SAU HÓA TRỊ 6 LIỆU TRÌNH	
	n	%	n	%	n	%
< 2	8	26,7	8	26,7	5	16,7
2 - 5	7	23,3	10	33,3	13	43,3
5 - 10	7	23,3	4	13,3	7	23,3
11 - 50	4	13,3	3	10,0	2	6,7
> 50	4	13,3	3	10,0	3	10,0
p	> 0,05					

Sau 3 liệu trình điều trị hóa chất, 60% BN duy trì CEA thấp ở mức < 5 ng/ml. 7 BN (23,3%) giảm CEA, bao gồm: 4 BN ở mức < 5 ng/ml; 1 BN ở mức 5 - 10 ng/ml; 1 BN ở mức 11 - 50 ng/ml; 1 BN ở mức > 50 ng/ml.

Sau 6 liệu trình điều trị, 60% BN có CEA mức < 5 ng/ml. 3 BN có CEA giảm. Như vậy, 10/30 BN (33,3%) có CEA giảm sau điều trị hóa chất. 60% BN có CEA duy trì ở mức < 5 ng/ml. 7 BN có CEA tăng so với trước điều trị, trong đó, 3 BN ở mức > 100 ng/ml.

Mặc dù theo biên bản phẫu thuật, BN đ- ợc phân giai đoạn đều ở Dukes B và C. Sau 3 liệu trình điều trị hóa chất, tương ứng với 4 - 5 tháng sau phẫu thuật, kiểm tra bằng X quang phát hiện di căn phổi, siêu âm ổ bụng phát hiện di căn gan và xạ hình x- ơng để phát hiện di căn x- ơng đã phát hiện 5 BN (16,7%) có di căn. Kết quả xác định nồng độ CEA của BN có di căn và không có di căn như sau:

Bảng 3: Nồng độ CEA của BN có và không có di căn.

ĐỐI TƯỢNG	n	NỒNG ĐỘ CEA (ng/ml)		
		Sau phẫu thuật	Sau hóa trị 3 liệu trình	Sau hóa trị 6 liệu trình
Không có di căn	25	10,8 ± 6,4	7,6 ± 6,8	6,8 ± 5,8
Có di căn	5	60,3 ± 43,5	114,3 ± 90,0	236,5 ± 216,6
p	< 0,01			

Nồng độ CEA của 5 BN có di căn cao hơn so với BN không di căn (p < 0,01). Sau 6 liệu trình hóa chất, CEA ở BN có di căn không giảm mà vẫn tiếp tục tăng cao.

Trong 5 BN có di căn xa, 4 BN mức CEA cao ở cả 3 thời điểm xét nghiệm. Đặc biệt, 2 BN di căn x- ơng phát hiện trên xạ hình

SPECT đều có mức CEA tr- ớc hóa trị (sau phẫu thuật 4 tuần) cao > 100 ng/ml. Nồng độ CEA tăng cao nhất ở BN có di căn x- ơng, cao vừa ở BN di căn gan. Còn BN di căn phổi, CEA vẫn không tăng. BN ung thư di căn phổi, mức CEA không tăng cao như BN có di căn gan hoặc x- ơng.

\* Nồng độ CEA ở BN UTĐT:

Bảng 4: Nồng độ CEA của BN qua 3 thời điểm xét nghiệm.

MỨC CEA (ng/ml)	SAU PHẪU THUẬT		SAU XẠ TRỊ		SAU HÓA TRỊ 4 LIỆU TRÌNH	
	n	%	n	%	n	%
< 2	2	11,8	4	23,5	2	11,8
2 - 5	6	35,3	7	41,2	10	58,8
5 - 10	4	23,5	1	5,9	2	11,8
11 - 50	4	23,5	5	29,4	1	5,9
> 50	1	5,9	1	5,9	3	17,6
P	> 0,05					

11/17 BN (64,7%) có CEA sau xạ trị 50 Gy giảm. Sau 4 liệu trình hóa trị, 6 BN có CEA tiếp tục giảm, 6 BN có CEA tăng, nhất là BN có di căn gan hoặc di căn x- ơng. 11/17 BN (64,7%) có CEA duy trì ở mức < 5 ng/ml.

T- ơng tự nhóm UTĐT, đối với 17 BN UTĐT, kiểm tra bằng X quang phát hiện di căn phổi, siêu âm ổ bụng phát hiện di căn gan và xạ hình phát hiện di căn x- ơng, đã phát hiện được 5/17 BN (29,4%) có di căn. Kết quả xác định nồng độ CEA của BN UTĐT có di căn và không có di căn như sau:

Bảng 5: Nồng độ CEA của BN có và không có di căn.

ĐỐI TƯỢNG	n	NỒNG ĐỘ CEA (ng/ml)		
		Sau phẫu thuật	Sau xạ trị	Sau hóa trị 4 liệu trình
Không có di căn	12	6,9 ± 6,8	5,4 ± 4,8	4,7 ± 3,3
Có di căn	5	57,2 ± 53,2	25,7 ± 21,5	137,9 ± 106,9
P		< 0,01		

Nồng độ CEA của 5 BN có di căn cao hơn so với BN không có di căn (p < 0,01). Sau xạ trị, CEA ở BN di căn giảm, ngược lại sau 4 liệu trình hóa chất, CEA ở BN có di căn tiếp tục tăng cao, nhất là BN có di căn x- ơng. 2 BN di căn x- ơng phát hiện trên xạ hình SPECT có CEA sau phẫu thuật 4 tuần là 43,2 và 202,7 ng/ml, đều tăng trong khi điều trị.

Đối với BN UTĐT sau xạ trị 50 Gy, nồng độ CEA giảm đáng kể ( $p < 0,05$ ), sau đó mới tăng dần. Còn BN UTĐT, CEA không giảm sau các đợt điều trị hoá chất.

### KẾT LUẬN

- Đối với BN UTĐT sau phẫu thuật, sau 3 liệu trình hóa chất theo phác đồ FUFA, 60% duy trì nồng độ CEA  $< 5$  ng/ml, 23,3% có CEA giảm. Sau 6 liệu trình hóa chất 33,3% BN có CEA giảm.

- Đối với BN UTĐT sau phẫu thuật, sau xạ trị 50 Gy, CEA giảm đáng kể ( $p < 0,05$ ), 11/17 BN UTĐT (64,7%) có CEA giảm, duy trì ở mức  $< 5$  ng/ml.

- Nồng độ CEA huyết thanh ở BN UTĐT có di căn trung bình  $60,3 \pm 43,5$  ng/ml, cao hơn so với CEA của BN không có di căn ( $10,8 \pm 6,4$  ng/ml). CEA của BN có di căn không giảm sau điều trị hóa chất.

- Nồng độ CEA huyết thanh ở BN UTĐT có di căn trung bình  $57,2 \pm 53,2$  ng/ml, cao hơn so với CEA của BN không có di căn ( $6,9 \pm 6,8$  ng/ml), giảm sau chiếu xạ 50 Gy.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Huy Hùng. Nghiên cứu ứng dụng xạ trị áp sát kết hợp với phẫu thuật trong điều trị UTĐT. Đề tài cấp Bộ Quốc phòng, nghiệm thu tháng 6 - 2006. 2006,

2. Hoàng Văn Sơn, Đỗ Đức Vân, Đào Kim Chi. Các dấu ấn ung thư trong chẩn đoán ung thư đường tiêu hóa. Tạp chí Thông tin y d- ợc. 7 - 2004.

3. Nguyễn Danh Thanh, Phan Văn Dân, Phạm Đức Lộc. Biến đổi CEA ở 57 BN UTĐT trước và sau xạ trị áp sát kết hợp với phẫu thuật. Tạp chí Y-d- ợc học quân sự. 2007, số 1, tr.100-103.

4. Nguyễn Thanh Tâm. Giá trị của kháng nguyên ung thư biểu mô phổi (CEA) trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi kết quả sau mổ đối với UTĐT, Luận văn Thạc sỹ Y học. Hà Nội. 2000.

5. Ken Herrmann and Bernd Joachim Krause. Colorectal cancer, in Advances in Nuclear Oncology Diagnosis and Therapy. Edited by Emilio Bombardieri. Informa UK Ltd. 2007.

6. Kouroussis C, Souglakos J. Oxaliplatin with high dose leucovorin and infusional 5FU in irinotecan pretreated patients with advanced colorectal cancer, Am J Clin Oncol. 2002, 25 (6), pp.627-631.