

So sánh chỉ số Copenhagen với chỉ số ROMA trong dự báo tiền phẫu ung thư buồng trứng

Trần Doãn Tú, Nguyễn Vũ Quốc Huy

Bộ môn Phụ sản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

doi:10.46755/vjog.2020.3.1145

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trần Doãn Tú, email: tdtu@huemed-univ.edu.vn

Nhận bài (received): 05/10/2020 - Chấp nhận đăng (accepted): 29/10/2020

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng ở các bệnh nhân có khối u buồng trứng được chỉ định phẫu thuật. So sánh chỉ số Copenhagen với chỉ số ROMA trong dự báo tiền phẫu ung thư buồng trứng.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 290 bệnh nhân có khối u buồng trứng được chỉ định phẫu thuật tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 01/2019 đến 05/2020. Tất cả các bệnh nhân được thu thập thông tin cá nhân, khám lâm sàng, xét nghiệm CA125 và HE4 huyết thanh. Tính chỉ số ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, Thuật toán nguy cơ ác tính khối u buồng trứng), chỉ số Copenhagen (CPH-I). Sau mổ, kết quả mô bệnh học khối u được sử dụng để đánh giá giá trị dự báo của hai chỉ số.

Kết quả: Có 46 trường hợp ung thư buồng trứng và 244 trường hợp khối u buồng trứng lành tính. Triệu chứng lâm sàng của khối u buồng trứng chủ yếu là đau bụng chiếm 69,7%, rối loạn kinh nguyệt chiếm 16,6%. Các triệu chứng của ung thư buồng trứng gồm đau bụng (63,0%), bụng lớn dần (23,9%), triệu chứng khác như mệt mỏi, sút cân (17,4%). Độ nhạy và độ đặc hiệu của ROMA, CPH-I dự báo ung thư buồng trứng lần lượt là 69,57% và 92,21%; 80,43% và 80,33%. Điểm cắt tối ưu của CPH-I là 2,01%. Diện tích dưới đường cong ROC của ROMA và CPH-I dự báo ung thư buồng trứng tương ứng là 0,848 (KTC 95%: 0,801 – 0,887) và 0,862 (KTC 95%: 0,817 – 0,900).

Kết luận: Triệu chứng lâm sàng của ung thư buồng trứng đa dạng. Vì vậy, sự ra đời của chỉ số Copenhagen giúp phân tầng nguy cơ ung thư buồng trứng, không phụ thuộc vào tình trạng mãn kinh, đơn giản, có thể thay thế cho ROMA trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Chỉ số Copenhagen, ROMA, Ung thư buồng trứng, CA125, HE4.

Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative prediction of ovarian cancer

Tran Doan Tu, Nguyen Vu Quoc Huy

Department of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Objectives: 1. Investigation of clinical characteristics in ovarian tumor patients indicated for surgery. 2. To compare the Copenhagen Index and the ROMA in the preoperative prediction of ovarian cancer.

Materials and Methods: A Cross-sectional study of 290 patients with ovarian masses hospitalized at the Departments of Obstetrics and Gynecology, Hue Central Hospital and Hue University Hospital, from 01/2018 to 06/2020. Patients had measurements of serum CA125 and HE4; ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) and CPH-I were calculated, and preoperative malignancy risk was estimated. Matching these values to postoperative histopathology resulted in the preoperative prediction values. Final diagnosis was based on clinical, histologic, and radiologic findings; and the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 2014) stages of ovarian cancer were recorded.

Results: There were 46 cases of ovarian cancer. About the clinical symptoms of ovarian masses, abdominal pain accounted for 69.7%. Symptoms that were associated significantly with ovarian cancer were abdominal pain (63.0%), increase of abdominal size (23.9%), and other symptoms such as fatigue, weight loss (17.4%). The sensitivities and specificities of ROMA (at optimal cut-off) and CPH-I for the diagnosis of ovarian cancer were 69.57% and 92.21%; 80.43% and 80.33%, respectively. Optimal cut-off for CPH-I was 2,01%. AUCs of ROMA and CPH-I were 0.848 (95%CI: 0.801 – 0.887) and 0.862 (95%CI: 0.817 – 0.900), respectively.

Conclusions: The clinical symptoms of ovarian masses were various. So the Copenhagen Index is a potential tumor index that is independent of menopausal status. It might be applied as a simple alternative to ROMA in clinical practice.

Keywords: Copenhagen Index, ROMA, Ovarian cancer, CA125, HE4.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là một trong mười loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới, có tỷ lệ tử vong cao nhất và tiên lượng xấu nhất trong tất cả các ung thư phụ khoa [1]. Trên thế giới, khoảng 295.414 trường hợp ung thư buồng trứng được phát hiện và 184.799 người tử vong trong năm 2018, với tỷ lệ mắc cao nhất ở các nước phát triển [2]. Tại Hoa Kỳ, năm 2019 có khoảng 22.530 phụ nữ được chẩn đoán mắc phải căn bệnh này, đứng hàng thứ hai trong các ung thư đường sinh dục, sau ung thư thân tử cung; trong đó, có 13.980 trường hợp tử vong [3]. Tại Việt Nam, ước tính có 1.500 trường hợp mắc mới trong năm 2018 [2]. Tỷ lệ tử vong đã không thay đổi trong 30 năm qua, thậm chí dự đoán đến năm 2040, tỷ lệ này sẽ gia tăng đáng kể [4]. Do 70% ung thư buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn III/IV), khi bệnh đã di căn vào vùng chậu và ổ bụng, tỷ lệ sống 5 năm là 20 – 25%, nếu phát hiện ở giai đoạn sớm thì tỷ lệ này là 90% [4]. Vì vậy, phát hiện sớm ung thư buồng trứng có ý nghĩa hết sức to lớn.

Nghiên cứu UKC TOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) tại Vương quốc Anh tầm soát ung thư buồng trứng cho 48.230 phụ nữ bằng siêu âm đầu dò âm đạo và 50.078 phụ nữ bằng mô hình kết hợp các dấu ấn sinh hóa (CA125, HE4), phát hiện có 1.590 khối u phần phụ, trong đó có 78 trường hợp được chẩn đoán ung thư buồng trứng [5]. Năm 2009, Moore và cộng sự đã phát triển thuật toán nguy cơ ác tính buồng trứng (ROMA) bằng cách tích hợp trị số CA125, HE4 và tình trạng mãn kinh [6]. Năm 2015, Karlsen và cộng sự đã phát triển Chỉ số Copenhagen (CPH-I) dựa trên hai dấu ấn sinh học này và độ tuổi bệnh nhân. Diện tích dưới đường cong ROC dự báo ung thư buồng trứng của CPH-I và ROMA lần lượt là 0,960 và 0,954, qua đó cho thấy giá trị của hai chỉ số này tương đương nhau, ưu điểm của chỉ số Copenhagen là không phụ thuộc vào siêu âm và tình trạng mãn kinh, biến số tuổi dễ dàng thu thập được, đơn giản, khách quan [7]. Vì vậy, sự ra đời của chỉ số Copenhagen hứa hẹn sẽ là một công cụ đáng tin cậy, khách quan và được áp dụng rộng rãi ở tuyến y tế cơ sở.

Nhằm góp phần vào nâng cao chất lượng chẩn đoán ung thư buồng trứng trước phẫu thuật và góp phần vào nghiên cứu giá trị của chỉ số Copenhagen, chỉ số ROMA, chúng tôi thực hiện đề tài “So sánh chỉ số copenhagen với chỉ số roma trong dự báo tiên phẫu ung thư buồng trứng” với mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng ở các bệnh nhân có khối u buồng trứng được chỉ định phẫu thuật.

2. So sánh chỉ số Copenhagen với chỉ số ROMA trong dự báo tiên phẫu ung thư buồng trứng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 290 phụ nữ có khối u buồng trứng, trong đó có 46 ung thư buồng trứng và 244 khối u buồng trứng lành tính nhập viện tại Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 01/2019 – 5/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Phụ nữ có khối u buồng trứng được chỉ định phẫu thuật và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mô bệnh học sau mổ không phải tổn thương thực thể tại buồng trứng (u giả nang, ứ dịch vòi tử cung, nang hoàng thể,...). Tiền sử bị ung thư buồng trứng hoặc có bất kỳ bệnh ung thư nào kèm theo. Bệnh nhân bị suy thận hoặc trải qua cấy ghép cơ thể. Phụ nữ mang thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Bước 1: Phỏng vấn về phần hành chính, tiền sử bệnh và thăm khám lâm sàng.

Bước 2: Xét nghiệm định lượng CA125, HE4 huyết thanh.

Bước 3: Tính chỉ số Copenhagen dự báo nguy cơ ác tính khối u buồng trứng trước phẫu thuật theo thuật toán:

$$\text{CPH-I} = -14,0647 + 1,0649 * \log_2(\text{HE4}) + 0,6050 * \log_2(\text{CA 125}) + 0,2672 * \text{Tuổi}/10$$

$$\text{PP} = e^{(\text{CPH-I})} / (1 + e^{(\text{CPH-I})})$$

Bước 4: Tính chỉ số ROMA dự báo nguy cơ ác tính khối u buồng trứng trước phẫu thuật theo thuật toán: ROMA (%) = $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] * 100$

Trong đó: PI là chỉ số dự đoán, xác định như sau:

- Phụ nữ trước mãn kinh: $\text{PI} = -12,0 + 2,38 * \text{Ln}[\text{HE4}] + 0,0626 \text{Ln}[\text{CA125}]$.

- Phụ nữ sau mãn kinh: $\text{PI} = -8,09 + 1,04 * \text{Ln}[\text{HE4}] + 0,732 \text{Ln}[\text{CA125}]$.

Nghiên cứu tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, các giá trị điểm cắt ROMA được áp dụng theo Hướng dẫn kỹ thuật của hệ thống máy Cobas 6000 và nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Huế, các giá trị điểm cắt của ROMA được áp dụng theo Hướng dẫn kỹ thuật của hệ thống ARCHITECT. Bệnh nhân có nguy cơ cao ung thư buồng trứng khi:

Hệ thống xét nghiệm	Phụ nữ trước mãn kinh	Phụ nữ sau mãn kinh
Máy Cobas 6000 (ROMA 1)	≥ 11,4%	≥ 29,9%
Máy Architect (ROMA 2)	≥ 7,4%	≥ 25,3%

Bước 5: Phẫu thuật, chẩn đoán mô bệnh học theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2014.

Bước 6: Đối chiếu các chỉ số với kết quả mô bệnh học (gồm các khối u buồng trứng lành tính và ác tính) để tính toán và so sánh giá trị chẩn đoán của chỉ số CPH-I và ROMA.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập, xử lý và phân tích bằng chương trình SPSS 20.0. Tính tỷ lệ %, so sánh sự khác biệt giữa các nhóm bằng test Chi – Square với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$. Test Phi Cramer's nếu test Chi – Square không đủ điều kiện thực hiện. Dùng kiểm định Mann-Whitney để so sánh sự khác nhau giữa 2 nhóm không phải phân phối chuẩn.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Ung thư (n = 46)		Khối u lành tính (n = 244)		Tổng (n = 290)	
	n	%	n	%	n	%
Nhóm tuổi						
< 20	2	4,3	27	11,1	29	10,0
20 – 29	2	4,3	75	30,7	77	26,6
30 – 39	7	15,2	60	24,6	67	23,1
40 – 49	7	15,2	40	16,4	47	16,2
50 – 59	17	37,0	20	8,2	37	12,8
≥ 60	11	23,9	22	9,0	33	11,4
X ± SD (GTNN – GTLN)	50,5 ± 15,7 (11 – 83)		35,2 ± 15,2 (5 – 86)		37,6 ± 16,3 (5 – 86)	
Địa dư						
Thành thị	23	50,0	111	45,5	134	46,2
Nông thôn	23	50,0	133	54,5	156	53,8
Tình trạng hôn nhân						
Chưa lập gia đình	7	15,2	65	26,6	72	24,8
Đã lập gia đình	39	84,8	179	73,4	218	75,2
Tình trạng kinh nguyệt						
Trước mãn kinh	17	37,0	206	84,4	223	76,9
Sau mãn kinh	29	63,0	38	15,6	67	23,1

Khối u buồng trứng gặp chủ yếu từ 20 – 39 tuổi, chiếm tỷ lệ 49,7%. Ung thư buồng trứng gặp chủ yếu ở phụ nữ trên 40 tuổi, chiếm tỷ lệ 76,1%. Tuổi trung bình của nhóm ung thư là 50,5 ± 15,7 (tuổi), cao hơn nhóm khối u lành tính 35,2 ± 15,2 (tuổi). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Bệnh nhân trước mãn kinh chiếm 76,9%.

Bảng 2. Tiền sử sản khoa.

Tiền sử sản khoa	Ung thư (n = 46)		Khối u lành tính (n = 244)		Tổng (n = 290)	
	n	%	n	%	n	%
Số lần sảy thai						
Không	37	80,4	193	79,1	230	79,3
Sảy 1 lần	6	13,0	33	13,5	39	13,4
Sảy 2 lần	2	4,3	13	5,3	15	5,2
Sảy ≥ 3 lần	1	2,2	5	2,0	6	2,1
Số con						
Chưa sinh con	11	23,9	87	35,7	98	33,8
Sinh 1 con	7	15,2	41	16,8	48	16,6
Sinh 2 con	17	37,0	63	25,8	80	27,6
Sinh 3 con	5	10,9	31	12,7	36	12,4
Sinh ≥ 4 con	6	13,0	22	9,0	28	9,7

Nhóm không có tiền sử sảy thai chiếm tỷ lệ cao nhất 79,3%. Phụ nữ sinh từ 1 - 2 con chiếm tỷ lệ cao nhất 44,2%.

Bảng 3. Triệu chứng lâm sàng của khối u buồng trứng

Triệu chứng	Ung thư (n = 46)		Khối u lành tính (n = 244)		Tổng (n = 290)	
	n	%	n	%	n	%
Đau bụng	29	63,0	173	70,9	202	69,7
Buồn nôn, nôn mửa	0	0	3	1,2	3	1,0
Rối loạn tiểu tiện	3	6,5	8	3,3	11	3,8
Rối loạn đại tiện	1	2,2	3	1,2	4	1,4
Kinh nguyệt không đều	7	15,2	41	16,8	48	16,6
Ra máu âm đạo	7	15,2	14	5,7	21	7,2
Bụng lớn	11	23,9	15	6,1	26	9,0
Triệu chứng khác	8	17,4	9	3,7	17	5,9
Không triệu chứng	5	10,9	41	16,8	46	15,9

Triệu chứng lâm sàng của khối u buồng trứng chủ yếu là đau bụng chiếm 69,7%, kinh nguyệt không đều chiếm 16,6%. Các triệu chứng chủ yếu của ung thư buồng trứng gồm đau bụng (63,0%), bụng lớn dần (23,9%), triệu chứng khác như mệt mỏi, sút cân (17,4%).

Bảng 4. Đặc điểm vị trí và kích thước khối u buồng trứng trên siêu âm

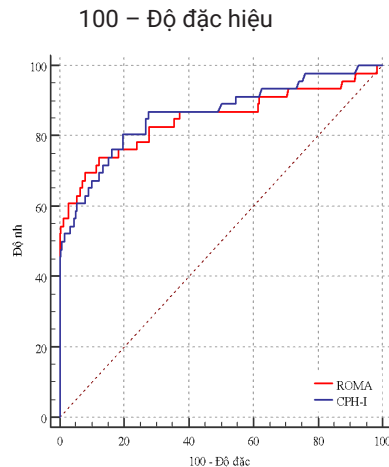
Đặc điểm	Ung thư (n = 46)		Khối u lành tính (n = 244)		Tổng (n = 290)	
	n	%	n	%	n	%
Vị trí khối u						
Một bên	41	89,1	215	88,1	256	88,3
Hai bên	5	10,9	29	11,9	34	11,7
Kích thước khối u						
< 50	2	4,3	40	16,4	42	14,5
51 - 100	25	54,3	155	63,5	180	62,1
101 - 150	14	30,4	33	13,5	47	16,2
> 150	5	10,9	16	6,6	21	7,2
X ± SD (GTNN - GTLN)	100,5 ± 37,9 (42 - 200)		82,4 ± 40,3 (28 - 300)		85,3 ± 40,4 (28 - 300)	

Khối u buồng trứng gặp một bên chiếm 88,3%. Kích thước trung bình của ung thư buồng trứng lớn hơn khối u buồng trứng lành tính.

Bảng 5. Mô tả AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu của CPH-I và ROMA trong dự báo ung thư buồng trứng

Tham số	AUC	Điểm cắt	Se (%)	Sp (%)	p
Quần thể nghiên cứu (n = 290)					
CPH-I	0,862	2,01	80,43	80,33	< 0,0001
ROMA	0,848	16,02	69,57	92,21	< 0,0001
ROMA 1	0,840	12,14	72,73	83,59	< 0,0001
ROMA 2	0,847	15,65	75,0	94,83	< 0,05
Nhóm trước mãn kinh (n = 223)					
CPH-I	0,739	1,44	70,59	76,7	< 0,001
ROMA	0,669	7,65	58,82	79,61	< 0,05

ROMA 1	0,699	7,65	66,67	72,12	< 0,05
ROMA 2	0,603	34,26	37,5	100,0	< 0,05
Nhóm sau mãn kinh (n = 67)					
CPH-I	0,914	16,88	68,97	100,0	< 0,0001
ROMA	0,929	39,07	75,86	97,37	< 0,0001
ROMA 1	0,949	21,66	92,31	87,50	< 0,05
ROMA 2	0,920	30,19	81,25	92,86	< 0,05



Biểu đồ 1. So sánh AUC dự báo ung thư buồng trứng của CPH-I và ROMA

Chỉ số	AUC (KTC 95%)	Se (%) (KTC 95%)	Sp (%) (KTC 95%)	p
CPH-I	0,862 (0,817 – 0,900)	80,43 (66,1 – 90,6)	80,33 (74,8 – 85,1)	0,603
ROMA	0,848 (0,801 – 0,887)	69,57 (54,2 – 82,3)	92,21 (88,1 – 95,2)	

Giá trị của chỉ số Copenhagen và chỉ số ROMA trong dự báo nguy cơ ung thư buồng trứng trước phẫu thuật được thể hiện ở bảng 5 và biểu đồ 1. Chỉ số Copenhagen và chỉ số ROMA có giá trị tương đương trong chẩn đoán phân biệt khối u buồng trứng lành tính và ác tính. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu

- Về độ tuổi: phân bố khối u buồng trứng có sự khác nhau giữa các nhóm tuổi. Trong nghiên cứu chúng tôi, đa số bệnh nhân có khối u lành tính nằm trong độ tuổi sinh sản, nhóm tuổi 20 – 39 tuổi chiếm tỷ lệ 49,7%. Theo các y văn trên thế giới và trong nước, độ tuổi có liên quan đến nguy cơ ung thư buồng trứng. Theo đó, nguy cơ ung thư buồng trứng nhóm trên 55 tuổi cao hơn 2,3 lần (OR = 2,3) [8]. Như vậy, chúng tôi nhận thấy ung thư buồng trứng phần lớn xuất hiện ở những phụ nữ lớn tuổi, nguy cơ tăng ở lứa tuổi sau 40, trung bình là từ 50 – 59 tuổi [9]. Điều này có thể được lý giải do các triệu chứng của ung thư buồng trứng không điển hình, diễn tiến âm thầm và đa số

được phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn.

- Tình trạng hôn nhân: Khối u buồng trứng chủ yếu gặp ở phụ nữ đã lập gia đình chiếm 75,2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn đối tượng nghiên cứu là phụ nữ trong độ tuổi sinh sản từ 20 – 39 tuổi. Đây cũng là nhóm tuổi bắt đầu bước vào giai đoạn kết hôn nên nhóm đã lập gia đình cũng chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu này là phù hợp.

- Tình trạng kinh nguyệt: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ung thư buồng trứng ở phụ nữ sau mãn kinh chiếm 63,0%, cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quốc Huy (2018), tỷ lệ này là 51,2% [11] và nghiên cứu của Koray Aslan (2020), tỷ lệ này là 57,9% [12]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Adriana Yoshida có tỷ lệ này rất

cao 67/87 trường hợp (77,0%) [13]. Qua đó cho thấy phụ nữ sau mãn kinh có nguy cơ ung thư buồng trứng cao hơn so với phụ nữ trước mãn kinh.

4.2. Đặc điểm lâm sàng, đặc điểm siêu âm

Mối liên quan giữa mang thai và nguy cơ ung thư buồng trứng đã được nghiên cứu sâu rộng. Mang thai làm gián đoạn quá trình rụng trứng và ngăn chặn sự bài tiết các gonadotropins của tuyến yên, do đó phù hợp với thuyết “rụng trứng liên tục” và “gonadotropin”. Phụ nữ sinh nhiều con giảm 30% – 60% nguy cơ so với phụ nữ không có thai và mỗi lần mang thai đủ tháng làm giảm nguy cơ xấp xỉ 15% [14]. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn để có thể đưa ra kết luận cuối cùng, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và sâu hơn về vấn đề này.

Triệu chứng cơ năng của khối u buồng trứng rất đa dạng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng chủ yếu là đau bụng chiếm 69,7% và đây cũng là lý do khiến bệnh nhân đến khám nhiều nhất. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quốc Huy (59,2%) [11], cao hơn nghiên cứu của Võ Văn Đức (49,4%) [8], Lê Quang Vinh (58,8%) [15] và thấp hơn nghiên cứu của Phan Thị Minh Thư (82,4%) [10]. Các triệu chứng chủ yếu của ung thư buồng trứng gồm đau bụng (63,0%), bụng lớn dần (23,9%), triệu chứng khác như mệt mỏi, sút cân (17,4%).

Theo nghiên cứu của Vũ Hồ và cộng sự (2010), đặc điểm lâm sàng chủ yếu của ung thư buồng trứng là dấu hiệu bụng to dần chiếm 61,54%, sờ thấy khối u chiếm 52,14% [16]. Qua đó, chúng tôi nhận thấy phần lớn triệu chứng của ung thư buồng trứng không điển hình, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý thuộc đường tiêu hóa hay đường tiết niệu.

Kích thước trung bình của khối u buồng trứng có chỉ định phẫu thuật là $85,3 \pm 40,4$ (mm), phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Vũ Quốc Huy ($7,9 \pm 3,7$ cm) [11]. Trong đó, khối u buồng trứng ác tính có kích thước lớn hơn khối u lành tính. Theo nghiên cứu của Võ Văn Đức, dấu hiệu khối u lớn (≥ 120 mm) là một dấu hiệu nghi ngờ ác tính [8]. Tỷ lệ ung thư buồng trứng có kích thước từ 51 – 100 mm chiếm 54,3%, phù hợp với nghiên cứu của tác giả Đặng Huy Hoàng (50,0%) [17].

4.3. So sánh giá trị chẩn đoán ung thư buồng trứng của chỉ số Copenhagen và ROMA

Bảng 6. Giá trị của chỉ số Copenhagen và ROMA của các nghiên cứu trên thế giới.

Tác giả	Năm	Chỉ số Copenhagen		Chỉ số ROMA	
		AUC	Se/Sp (%)	AUC	Se/Sp (%)
K.M. Terlikowska [21]	2016	–	–	0,918	86,2/86,8
A. Yoshida [13]	2016	0,84	73,1/84,4	0,82	71,2/83,5
Estrid Høgdall [20]	2016	0,960	–	0,954	–
L. Minar [22]	2017	0,81	69,0/85,0	0,83	71,0/88,0
T. Nikolova [18]	2017	0,91	81,8/97,3	0,90	90,9/83,8
Z. Wang [19]	2019	0,810	78,7/74,3	0,807	62,9/88,2
Chúng tôi	2020	0,862	80,4/80,3	0,848	69,5/92,2

Độ nhạy và độ đặc hiệu của ROMA, CPH-I trong chẩn đoán ung thư buồng trứng lần lượt là 69,57% và 92,21%; 80,43% và 80,33%. Điểm cắt tối ưu của CPH-I là 2,01%. Diện tích dưới đường cong ROC của ROMA và CPH-I tương ứng là 0,848 (KTC 95%: 0,801 – 0,887) và 0,862 (KTC 95%: 0,817 – 0,900).

Nghiên cứu của T. Nikola (2017) chẩn đoán phân biệt giữa u lạc nội mạc tử cung buồng trứng và ung thư biểu mô buồng trứng cho thấy độ chính xác của chỉ số Copenhagen cao hơn ROMA, lần lượt là 93,75% và 85,42% [18]. Tác giả Zhiheng Wang và cộng sự (2019) cho rằng CPH-I có giá trị hơn CA125 khi phân biệt khối u buồng trứng giáp biên với ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn I – II, trong khi HE4 có thể tốt hơn CA125 ở phụ nữ sau mãn kinh, HE4 và CPH-I đã thuận lợi hơn CA125 khi phân biệt khối u buồng trứng giáp biên với ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn sớm (I + II) trong trường hợp không rõ mô học hoặc trong loại thanh dịch. Diện tích dưới đường cong (AUC) của CPH-I và ROMA ở nhóm trước mãn kinh lần lượt là 0,779 và 0,760, ở nhóm sau mãn kinh lần lượt là 0,802 và 0,774. Ở nhóm trước mãn kinh, Se/Sp của ROMA và CPH-I lần lượt là 78,69%/64,75% và 70,49%/78,69%. Ở nhóm sau mãn kinh, Se/Sp của ROMA và CPH-I tương ứng là 82,98%/68,18% và 85,11%/68,18% [19]. Theo tác giả Estrid Høgdall, ROMA và CPH-I có thể sử dụng được trong chẩn đoán phân biệt khối u buồng trứng lành tính và ác tính [20]. Các bác sĩ gia đình có thể không thực hiện được siêu âm, nên cả ROMA và CPH-I đều có thể rút ngắn thời gian trước khi bệnh nhân ung thư buồng trứng được chuyển lên các trung tâm chuyên sâu. CPH-I đã được xác nhận trong một nghiên cứu quốc tế đa trung tâm. Nhìn chung, CPH-I, ROMA có độ nhạy, độ chính xác khá tương đương nhau. CPH-I không giống như ROMA và RMI là không phụ thuộc vào siêu âm và tình trạng mãn kinh.

Tình trạng mãn kinh có thể được xác định dựa trên độ tuổi, nồng độ nội tiết tố hoặc vô kinh trên một năm, và do đó định nghĩa này chưa được chuẩn hóa. Vì vậy, CPH-I có thể là một phương pháp đơn giản để tối ưu hóa việc giới thiệu phụ nữ nghi ngờ ung thư buồng trứng, bao gồm tuổi thay vì tình trạng mãn kinh [7,20].

Chỉ số Copenhagen là chỉ số mới, đã được giới thiệu trong một số nghiên cứu trên thế giới.

Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về chỉ số này được thực hiện dựa trên ba biến số là CA125, HE4 huyết thanh và độ tuổi bệnh nhân. Thuật toán ROMA là chỉ số đã được FDA giới thiệu trong thực hành lâm sàng để phân biệt khối u buồng trứng lành tính hay ác tính, dựa trên ba biến số là CA125, HE4 huyết thanh và tình trạng mãn kinh. Có thể nói hai chỉ số này có giá trị khá tương đương nhau, đều được tính dựa trên CA125, HE4.

Bởi vì, nồng độ CA125, HE4 huyết thanh còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, hay nói cách khác có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ của hai dấu ấn sinh học này như độ tuổi, hút thuốc lá, u xơ tử cung, mang thai, u lạc nội mạc tử cung, viêm vùng chậu, sỏi túi mật, Điều này, sẽ ảnh hưởng đến trị số của chỉ số Copenhagen và ROMA. Trong tương lai, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa về hai chỉ số này trên các nhóm đối tượng khác nhau để chỉ rõ sự khác biệt đó, hướng đến khắc phục những hạn chế của những chỉ số này và giúp ích trong thực hành lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Triệu chứng lâm sàng của khối u buồng trứng đa dạng. Với sự ra đời của chỉ số Copenhagen giúp phân tầng nguy cơ ác tính khối u buồng trứng, không phụ thuộc vào tình trạng mãn kinh, đơn giản, có thể thay thế cho ROMA trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Momeni Movahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr 30;11:287–99.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019*. American Cancer Society Journal. 2019;1–71.
4. Jacinta S. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early. In: *Tumor Microenvironment*. Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 356–8.
5. Gentry-Maharaj A, Burnell M, Dilley J, Ryan A, Karpinskyj C, Gunu R, et al. Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jan;222(1):56.e1-56.e17.
6. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2009 Jan;112(1):40–6.
7. Karlson MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdravilova-Dubská L, et al. A novel

diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer - An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol*. 2015 Sep;138(3):640–6.

8. Đức VV. 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. [Trường Đại học Y Dược Huế]: Luận án Tiến sĩ; 2011.

9. Bộ môn Sản Trường Đại học Y Hà Nội. Ung thư buồng trứng và khối u biểu bì thường gặp. In: *Bài giảng Sản phụ khoa*. Nhà xuất bản Y học; 2016. p. 294–300.

10. Thư PTM. Nghiên cứu giá trị dự báo của các chỉ số nguy cơ ác tính ở phụ nữ có khối u buồng trứng. [Trường Đại học Y Dược Huế]: Luận án Thạc sĩ; 2018.

11. Huy NVQ. Nghiên cứu giá trị của HE4, CA125, siêu âm trong chẩn đoán ung thư buồng trứng và xây dựng thuật toán nguy cơ ác tính buồng trứng. [Trường Đại học Y Dược Huế]: Đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ; 2018.

12. Aslan K, Onan MA, Yilmaz C, Bukan N, Erdem M. Comparison of HE 4, CA 125, ROMA score and ultrasound score in the differential diagnosis of ovarian masses. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020 May;49(5):1–5.

13. Yoshida A, Derchain SF, Pitta DR, De Angelo Andrade LAL, Sarian LO. Comparing the Copenhagen Index (CPH-I) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA): Two equivalent ways to differentiate malignant from benign ovarian tumors before surgery? *Gynecologic Oncology*. 2016 Mar;140(3):481–5.

14. Brett M. R, Jennifer B. P, Thomas A. S, Brett M. R, Jennifer B. P, Thomas A. S. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine*. 2017;14(1):9–32.

15. Vinh LQ. Mối liên quan giữa các typ mô bệnh học và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Phụ sản*. 2013;11(2):93–7.

16. Hồ V, Doanh VT, Lộc LT. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - mô bệnh học và điều trị ung thư buồng trứng tại Trung tâm ung bướu Thái Nguyên từ 2005 - T8/2010. *Nghiên cứu Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2010;14(4):491–4.

17. Hoàng ĐH, Thuận ĐC. Nghiên cứu mối tương quan giữa thuật toán Roma với các đặc điểm giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh trong ung thư buồng trứng. *Tạp chí Y Dược học*. 2016;6(01):48–56.

18. Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievaska J, et al. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Dec;43(12):1870–9.

19. Wang Z, Tao X, Ying C. CPH-I and HE4 Are More Favorable Than CA125 in Differentiating Borderline Ovarian Tumors from Epithelial Ovarian Cancer at Early Stages.

Disease Markers. 2019 Oct 13;2019:1–10.

20. Høgdall E. Approaches to the detection of ovarian cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2016 Jul 13;76(sup245):S49–53.

21. Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, Maćkowiak-Matejczyk B, Śledziewski TK, Kinalski M, et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res*. 2016 Dec;9(1):43.

22. Minar L, Felsinger M, Cermakova Z, Zlamal F, Biernertova-Vasku J. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors. *Int J Gynecol Obstet*. 2018 Feb;140(2):241–6.