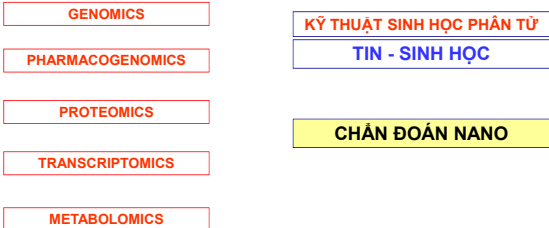


## VAI TRÒ CỦA CHỈ DẤU UNG THƯ TRONG NHỮNG NĂM GẦN ĐÂY

HOÀNG VĂN SƠN  
HỘI HÓA SINH Y HỌC VIỆT NAM

## KHOA HỌC, KỸ THUẬT VÀ CÔNG NGHỆ PHÁT TRIỂN NHANH VÀ MẠNH



2

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ GAN MỚI CÔNG BỐ (20 năm gần đây)

TT	Tên chỉ dấu	Tác giả	Thời gian công bố
1	AFP - LCA	Aoyagi và cs	1991
2	AFP - L3	Taketa và cs	1993
3	AFP - Concanavalin	Mora và cs	1995
4	Glypican - 3	Hsu và cs	1997
5	p16 methylation	Wong và cs	1999
6	Telomerase	Tatsuma và cs	2000
7	Transforming growth factor β1	Song và cs	2002
8	AFP monosialyl	Poon và cs	2002
9	Insulin - like growth factor II	Tsai và cs	2003
10	Glutamate carboxypeptidase	Smith và cs	2003
11	NH <sub>2</sub> Fragment GPC - 3	Hippo và cs	2004
12	Telomerase reverse transcriptase mRNA	Miura và cs	2007
13	Proteomic biomarkers	Zinkin và cs	2008
14	GPC - 3	Di Tommaso và cs	2009
15	Heat shock protein 70	Di Tommaso và cs	2009
16	Glutamin Synthetase	Di Tommaso và cs	2009
17	Interleukine - 6	Wong và cs	2009
18	Proteasome	Henry và cs	2009

3

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ VÚ MỚI

TT	Tên chỉ dấu	Xét nghiệm
1	CA 27 - 29 (Cancer antigen 27 - 29)	Máu
2	CA 549 (Cancer antigen 549)	Máu
3	Her - 2 (C-erbB - 2)	Máu, mô
4	Tế bào ung thư lưu hành	Máu
5	ER (Estrogen receptor, thụ thể estrogen)	Mô
6	PgR (Progesteron receptor, thụ thể progesteron)	Mô
7	uPA (Urokinase plasminogen activator, chất hoạt hóa plasminogen của urokinase)	Mô
8	PAI - 1 (Plasminogen activator inhibitor type 1, chất ức chế hoạt hóa plasminogen týp 1)	Mô
9	Cathepsin D	Mô
10	Human kallikrein (Kallikrein của người)	Mô
11	BRCA - 1 (Breast cancer antigen 1, kháng nguyên ung thư vú 1)	Gen
12	BRCA - 2 (Breast cancer antigen 2, kháng nguyên ung thư vú 2)	Gen
13	p53	Gen

4

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT MỚI

TT	Tên chỉ dấu	Xét nghiệm
1	cPSA (complexed PSA, PSA phức hợp)	Máu
2	fPSA (free PSA, PSA tự do)	Máu
3	p2PSA + chỉ số phi	Máu
4	PCA 3 (gen ung thư tiền liệt tuyến 3)	Mô, nước tiểu
5	KLK 2	Máu
6	KLK 11	Máu
7	IGF-1 (insulin-like growth factor)	Máu
8	IGFBP-3 (IGF binding protein)	Máu, mô
9	EPCA/EPCA-2	Máu, mô
10	TGF-β1	Máu, mô
11	uPA/uPAR	Máu, mô
12	Telomerase	Mô, nước tiểu
13	AMACR	Mô
14	Annexin A3	Mô
15	EGH 2	Mô
16	E-cadherin	Mô
17	Hepsin	Mô
18	PSCA	Mô

5

## VAI TRÒ CỦA CHỈ DẤU UNG THƯ

Sàng lọc ung thư ở một quần thể  
Phát hiện sớm  
Chẩn đoán  
Tiên lượng  
Lựa chọn phương pháp điều trị và theo dõi điều trị

6

## TRƯỚC ĐÂY

Chỉ dấu ung thư

- **KHÔNG** dùng để sàng lọc
- **KHÔNG** phát hiện và chẩn đoán sớm ung thư
- **PHỐI HỢP** với xét nghiệm khác, chủ yếu là chẩn đoán hình ảnh, để chẩn đoán ung thư. Xác định bằng xét nghiệm tế bào
- **CHỦ YẾU** để tiên lượng
- **THIỆT YẾU** để theo dõi điều trị (monitoring)

7

## Vai trò của CEA và CA 19-9 chẩn đoán ung thư đại-trực tràng (Lorenz, 1990)

Giai đoạn ung thư	n	CEA>3 ng/ml	CA 19-9>37U/ml
I	11	27,3%	18,2%
II	9	77,8%	22,2%
III	6	66,7%	16,7%
IV	26	96,2%	78,9%
Tái phát	11	72,7%	36,4%
Tổng cộng	63	74,6%	38,1%

CEA: carcinoembryonic antigen (kháng nguyên ung thư - phổi)  
CA 19-9: cancer antigen 19-9 (kháng nguyên ung thư 19-9)

8

## HIỆN NAY

Chỉ dấu ung thư

- Có thể **SÀNG LỌC** một số ung thư
- Có thể **PHÁT HIỆN SỚM** một số ung thư
- Giá trị **CHẨN ĐOÁN** tăng cao, độ nhạy và độ đặc hiệu tăng lên
- Chủ yếu để **TIÊN LƯỢNG**
- Góp phần **LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**
- Quan trọng nhất trong **THEO DÕI ĐIỀU TRỊ**

9

## SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ

### I. Ung thư tuyến tiền liệt

#### 1. PSA toàn phần + thăm trực tràng (DRE)

- Hội Niệu khoa Mỹ (AUA) (2000)
- Hội Niệu khoa châu Âu (EAU) (2001)
- Viện Hàn lâm quốc gia Hóa sinh lâm sàng Mỹ (NACB) (2002)
- Hội Ung thư Mỹ (ACS) (2005)
- Mạng lưới Ung thư quốc gia Mỹ (NCCN) (2007)

10

## SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ

### I. Ung thư tuyến tiền liệt

#### 2. PSA toàn phần + fPSA/PSA

NACB, NCCN, EGTM (Nhóm chỉ dấu ung thư Âu châu):

- Phát hiện sớm
- Chẩn đoán phân biệt ung thư với phì đại lành tính tuyến tiền liệt khi PSA toàn phần từ 2 - 10 ng/ml
- Xem xét khả năng cần phải sinh thiết. Giảm 20% số trường hợp sinh thiết:
  - fPSA/PSA < 10%: sinh thiết
  - fPSA/PSA 10% - 25%: cân nhắc sinh thiết
  - fPSA/PSA > 25%: không sinh thiết

11

## SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ

### I. Ung thư tuyến tiền liệt

#### 3. p2PSA (proPAS) + chỉ số phi (prostate health index)

- Nghiên cứu đa trung tâm Âu châu (2013)
  - Pháp: Paris, Rennes, Créteil
  - Đức: Berlin, Hambourg, Münster
  - Anh: Stevenage
  - Ý: Milan, Perugia
  - Tây ban nha: Barcelona
- Hội Niệu khoa Âu châu (2010)
  - Sàng lọc
  - Phát hiện sớm

**PSA + fPSA + p2PSA + phi**

12

**p2PSA và phi sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt**

(Le và cộng sự, 2010)

	AUC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
tPSA	0,50	88,5	24,3	45,1	75
%fPSA	0,68	88,5	40,5	51,1	83,3
%proPSA	0,76	88,5	48,6	54,8	85,7
phi	0,77	88,5	64,9	53,9	88,9

- PPV: giá trị cảnh báo dương tính
- NPV: giá trị cảnh báo âm tính

13

**SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ****II. Ung thư gan****1. AFP + siêu âm gan**

- Hội Tiêu hóa Anh (BRSGE) (2003)
- Hội Hướng dẫn chứng cứ lâm sàng Nhật (EBCIGI) (2008)
- Hội Ung thư Âu châu (ESMO) (2009)
- Thượng đỉnh ung thư Á châu (AOS) (2009)
- Mạng lưới ung thư quốc gia Mỹ (NCCN) (2010)
- Viện Hàn lâm quốc gia Hóa sinh lâm sàng Mỹ (NACB) (2010)

Định lượng AFP + siêu âm gan 6 tháng một lần cho những nhóm nguy cơ cao (xơ gan do viêm gan B,C, do rượu; viêm gan tự miễn, nhiễm thiết huyết tố)

14

**SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ****II. Ung thư gan****1. AFP + siêu âm gan (tiếp)**

Sàng lọc và phát hiện sớm ung thư gan bằng AFP + siêu âm gan rất giá trị, thời gian sống tăng lên:

- Yuen và cộng sự (Hongkong) (2000, 2003)
- Sangiovanni và cộng sự (Ý) (2004)
- Lin và cộng sự (Mỹ) (2004)
- Thompson và cộng sự (Mỹ) (2007)

15

**SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ****II. Ung thư gan****2. Chẩn đoán sớm ung thư gan**

- Xét nghiệm proteomics
- p16 methyl-hóa
- AFP monosialyl
- AFP-L3 (AFP-lectin-affinity 3, AFP có ái lực lectin nhóm 3)
- DCP (Des-gamma-carboxy-prothrombin)

Kudo và Okanou, 2007; Makuuchi và cộng sự, 2008:

AFP, AFP-L3, DCP + siêu âm ổ bụng 3 - 6 tháng một lần

16

**SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ****III. Ung thư đại - trực tràng****1. Sàng lọc ung thư bằng xét nghiệm**

**FOBT** (Fecal occult blood test, xét nghiệm máu trong phân không nhìn thấy được)

- Viện Hàn lâm quốc gia Hóa sinh lâm sàng Mỹ (NACB) (2006)
- Hội Ung thư Mỹ (ACS) (2008)

17

**SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ****III. Ung thư đại - trực tràng****2. Sàng lọc bằng xét nghiệm ADN TRONG PHÂN :**

Xét nghiệm mới nhất, giá trị nhất, nhạy, đặc hiệu hơn FOBT (nhạy: 52 - 98%; đặc hiệu: 95%)

- Dong và cộng sự (2001)
- Ahlquist và cộng sự (2002)
- Song và cộng sự (2004)
- Imperiale và cộng sự (2004)
- Davies và cộng sự (2005)
- Allison và Lawson (2006)
- Hội Ung thư Mỹ (ACS) (2008)

18

## SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ

### III. Ung thư đại - trực tràng

#### 2. Sàng lọc, phát hiện sớm ung thư đại - trực tràng di truyền

- Hội Ung thư lâm sàng Mỹ (ASCC) (2003)
- Hội Ung thư Âu châu (ESMO) (2005, 02007)
- Mạng lưới Ung thư quốc gia Mỹ (NCCN) (2007)
- Viện Hàn lâm quốc gia Hóa sinh lâm sàng Mỹ (NACB) (2008)

Sàng lọc và phát hiện sớm ung thư di truyền không có polyp (HNPPC), ung thư di truyền polyp dạng u tuyến gia đình (FAP) bằng gen APC (adenomatous polyposis coli), gen MSI (microsatellite instability).

19

## CHẨN ĐOÁN

Giá trị chẩn đoán của chỉ dấu ung thư tăng lên rõ rệt trong những năm gần đây

Chỉ dấu ung thư	Ung thư	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Tác giả
-Thyroglobulin	tuyến giáp	74,5%	95%	Lima và cs (2002)
-CA 19-9	tụy	75%	80%	Yamaguchi và cs (2004)
-CA 125	NSCLC	84%	80%	Dabrowska và cs (2004)
-Leptin, prolactin, osteopontin	bướng trứng	95%	95%	Mor và cs (2005)
-CD 98, fascin, SPIgR	phổi	96%	77%	Xiao và cs (2005)
-Xét nghiệm proteomic	miệng	100%	97%	Cheng và cs (2005)
-DJ-1, HSP 27	tụy	100%	84%	Melle và cs (2007)
-Pro-MMP-7	thận	93%	75%	Sarkissian và cs (2008)

NSCLC: ung thư phổi không-tế bào nhỏ

20

## CHẨN ĐOÁN

Các chỉ dấu ung thư bằng quang mới

TT	Tên xét nghiệm	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
1	BTA - TRAK	71	62
2	BTA - STAT	68	66
3	NMP 22	64	71
4	Telomerase	74	89
5	HA - HAase	91	86
6	F/FDP	68	86
7	Cytokeratin	76	84
8	Metalloproteinase	60	86
9	Đột biến p53	32	100
10	VUJC (voided urine cytology)	50	97

21

## TIỀN LƯỢNG VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

Vai trò quan trọng nhất của các chỉ dấu ung thư:

- TIỀN LƯỢNG**
- ĐÁNH GIÁ** giai đoạn ung thư
- GÓP PHẦN LỰA CHỌN** phương pháp điều trị
- THEO DÕI ĐIỀU TRỊ**

22

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

(M.J. Duffy và J. Crown) (2013)

Liệu pháp	Ung thư	Chỉ dấu ung thư	Tác giả
Hormon	vú	ER, PgR	Jensen và cs, McGuire và cs
anti-HER 2 (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab)	vú	ERBB2	Harris và cs, Yin và cs, Untch và cs
anti-EGFR (cetuximab, panitumumab)	đại-trực tràng	KRAS	Bardella và Siena, Chung và cs
Các chất ức chế PARP (olaparib)	vú, bướng trứng	BRCA1, BRCA2	Fong và cs, Tutt và cs
anti-EGFR (gefitinib, erlotinib)	NSCLC	EGFR	Soria và cs, Keedy và cs
anti-ALK (crizotinib)	NSCLC	EML4-ALK	Kwak và cs, Shaw và cs
anti-BRAF (vemurafenib, dabrafenib)	melanom	BRAF	Cantwell-Dorris và cs, Flaherty và cs
anti-HER 2 (trastuzumab)	dạ dày	ERBB2	Bang và cs

31

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

### I- Ung thư vú

- Nhóm Chỉ dấu ung thư Âu châu (EGTM) (2005)
- Hội Ung thư Âu châu (ESMO) (2005)
- Hội Ung thư lâm sàng Mỹ (ASCO) (2007)
- Mạng lưới Ung thư quốc gia Mỹ (NCCN) (2008)
- Viện Hàn lâm quốc gia Hóa sinh lâm sàng Mỹ (NACB) (2008) :
  - Giá trị tiên lượng cao của ER (Estrogen receptor, thụ thể estrogen), PgR (Progesteron receptor, thụ thể progesteron), HER-2
  - ER, PgR, HER-2 rất giá trị để lựa chọn biện pháp điều trị hormon

24

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

### I- Ung thư vú

**CẦN XÉT NGHIỆM ER, PgR, HER-2** cho tất cả các trường hợp ung thư vú trước khi điều trị bằng hormon (tamoxifen, torenifen, droloxifen, v.v...)

- ER, PgR dương tính: 70% - 80% trường hợp sẽ hiệu quả. Tiên lượng tốt hơn, thời gian sống lâu hơn
- ER, PgR âm tính: không điều trị hormon
- Nhóm phối hợp nghiên cứu ung thư vú sớm (EBCTCG) (2005): 100.000 người ung thư vú dùng tamoxifen, giảm tử vong tới 31% khi ER dương tính.
- HER-2 cao: đáp ứng kém với hormon (herceptin)

(Ross và cs, 2003; Winston và cs, 2004; Romond và cs, 2005; Esteva và cs, 2005)

25

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

### II- Ung thư đường tiêu hóa

#### 1. Ung thư đại-trực tràng

- Nhóm Chỉ dấu ung thư Âu châu (EGTM) (2003)
- Hội Ung thư lâm sàng Mỹ (ASCO) (2006)
- Hội Ung thư Âu châu (ESMO) (2006)
- Viện Hàn lâm quốc gia Hóa sinh lâm sàng Mỹ (NACB) (2008) :

CEA có giá trị cao để tiên lượng và theo dõi điều trị ung thư đại-trực tràng sau phẫu thuật hoặc hóa liệu pháp.

Nhờ monitoring bằng CEA, thời gian sống của bệnh nhân ung thư đại-trực tràng tăng gấp đôi trong 10 năm qua.

26

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

### II- Ung thư đường tiêu hóa

#### 2. Ung thư dạ dày

CEA, CA 19-9, CA 72-4 có giá trị cao để tiên lượng và theo dõi điều trị ung thư dạ dày sau mổ, phát hiện sớm ung thư tái phát

(Gaspar và cs, Nakane và cs, Kodera và cs, Ishigami và cs, Wobbes và cs)

Takahashi và cs (2003): CEA và CA 19-9 phát hiện tái phát ung thư dạ dày sớm hơn chẩn đoán hình ảnh từ 3 tháng tới trên 1 năm.

27

## CÁC CHỈ DẤU UNG THƯ LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

### III- Ung thư phổi

- EGFR (Epidermal growth factor receptor, thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu mô) có giá trị cao để tiên lượng và theo dõi điều trị ung thư phổi không-tế bào nhỏ (NSCLC).
- EGFR dương tính: đáp ứng tốt với điều trị bằng gefitinib (68%). Nếu âm tính, chỉ 9,1% đáp ứng (Cappuzzo, Ligorio và cs, 2007).
- EGFR cao: đáp ứng rất tốt với điều trị bằng EGFR-TKI (99,7%) (Massarelli và cs, 2008).
- EGFR cao: đáp ứng tốt với điều trị bằng erlotinib (tarceca) (85%) (Miller và cs, 2008).

28

XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN

29