

Các phương tiện dùng trong tiếp cận chẩn đoán khối u buồng trứng

Siêu âm, cộng hưởng từ, chỉ báo sinh học khối u

Hồ Viết Thắng, Âu Nhật Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được giá trị của siêu âm trong khảo sát khối u buồng trứng. Ý nghĩa của phân loại Tokyo và IOTA 2010
2. Trình bày được giá trị của các chỉ báo sinh học khối u trong khảo sát khối u buồng trứng

KHẢO SÁT HÌNH ẢNH HỌC

Do tiến triển thầm lặng của u buồng trứng, nên trong khảo sát, hình ảnh học đóng một vai trò rất quan trọng.

Các phương pháp hình ảnh được dùng cho khảo sát và đánh giá khối u buồng trứng gồm

- Siêu âm grey-scale
- Siêu âm Doppler
- Cộng hưởng từ-hạt nhân
- CT scan và các phương tiện tương tự

Siêu âm thang xám và hệ thống Tokyo

Siêu âm cung cấp chi tiết về các đặc điểm hình ảnh học của khối u.

Siêu âm không thể cung cấp các nhận định về mô bệnh học của u.

Siêu âm thang xám có thể được thực hiện qua ngã bụng hay qua ngã âm đạo. Siêu âm thang xám thực hiện qua ngã bụng sử dụng sóng âm có tần số thấp nên có tầm quan sát rộng, cho phép có được nhận định tổng quát về vùng chậu, đánh giá được các khối u rất to, và đánh giá sự lan tràn của ung thư trong khoang phúc mạc. Hạn chế của siêu âm thang xám đường bụng là chất lượng chi tiết hình ảnh không cao do tần số sóng âm thấp.

Siêu âm thang xám thực hiện qua đường âm đạo sử dụng sóng âm tần số cao, cung cấp hình ảnh có độ phân giải cao, cho phép đánh giá chi tiết cấu trúc u và giúp đánh giá khả năng *lành tính* của khối u là cao hay thấp. Hạn chế của siêu âm thang xám đường âm đạo là phạm vi quan sát bị giới hạn.

Trong phần lớn các trường hợp với kích thước u nhỏ hay trung bình, người ta dùng siêu âm qua đường âm đạo để khảo sát và phân loại hình ảnh học một cách chi tiết.

Việc mô tả một cách chi tiết các đặc điểm *hình ảnh học* của khối u đóng vai trò quan trọng trong việc phân định khả năng *lành tính* cao và ít có khả năng là *lành tính*.

Các đặc điểm có ý nghĩa, và thường được dùng là:

1. Cấu trúc dạng nang hay dạng đặc
2. Tính chất của phản âm bên trong
3. Các cấu trúc vách và chồi

Các mô tả hình ảnh phải nói được tất cả các tính chất căn bản này của khối u. Hình ảnh có được sẽ được dùng để phân định khả năng *lành tính* của u. Nhiều hệ thống phân loại hình ảnh được đưa ra, với các thông số giá trị gần như tương đồng. Việc chọn một hệ thống phân loại hình ảnh

nào đó tùy thuộc vào cơ sở y tế đó quen thuộc với hệ thống phân loại nào.

Tại Thành phố Hồ Chí Minh, hiện vẫn còn dùng nhiều hệ thống phân loại hình ảnh khác nhau. Hệ thống phân loại hình ảnh học siêu âm u buồng trứng theo Đại học Tokyo được dùng khá phổ biến.

Phân loại u buồng trứng theo hình thái, trên siêu âm thang xám, Tokyo

Kiểu	Phản âm ở trong	Loại	Tiêu chuẩn	Hình ảnh
I <i>Nang</i>	Không có phản âm bên trong	A	Một hay hơn một nang đơn độc	
		B	Có trên 3 nang	
II <i>Nang</i>	Những đường phản âm <i>hay</i> những nốt phản âm không rõ	A	Có điểm phản âm một phần <i>hay</i> toàn bộ	
		B	Phản âm chấm ở ngoại vi	
III <i>Nang hoặc đặc</i>	Những đường phản âm sáng	A	Có hơn một khối phản âm sáng	
		B	Có những đường phản âm sáng	
		C	Có những đường phản âm không đều và vùng sáng đồng nhất	
IV <i>Nang</i>	Có vách	A	Vách mỏng và nhẵn	
		B	Vách dày và không đều	
V <i>Đặc</i>	Một vùng đặc chiếm trên 50%	A	Hoàn toàn đặc và đồng nhất	
		B	Phản đặc đồng nhất và phần u bên trong	
		C	Phản đặc không đều và không kể có phần nang hay không	
VI <i>Nang</i>	Nhú ở thành nang	A	Nhú bờ đều hay dạng polyps	
		B	Nhú bờ không đều <i>hay</i> răng cưa	

Bảng 1: Phân loại hình ảnh khối u buồng trứng theo đại học Tokyo
Nguồn: Khoa hình ảnh, bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương TP HCM

1. Có một mối liên quan mạnh giữa kiểu I, II và III với khả năng *lành tính* rất cao.
2. Có một mối liên quan giữa kiểu IV, V và VI với khả năng thấp sẽ là *lành tính*.

Phân tích liên quan giữa phân loại hình ảnh học trên siêu âm thang xám theo Tokyo với mô bệnh học cho thấy:

Những cấu trúc u dạng nang của buồng trứng kiểu I đa số là những u nang thanh dịch hay các nang cơ năng.

Những cấu trúc u dạng nang của buồng trứng kiểu II đa phần là những nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, u nang thanh dịch hay u nang dịch nhầy.

Đa số những cấu trúc u dạng nang hay đặc của buồng trứng kiểu III, với đặc điểm có khối phản âm sáng hay đường phản âm sáng bên trong là những u nang dạng bì.

Đa số những u có phân loại hình ảnh siêu âm thang xám từ kiểu I đến kiểu III có tỉ lệ ung thư rất thấp, gần bằng 0.

Các khối u có phân loại hình ảnh siêu âm thang xám các kiểu IV, V, VI có liên quan đến khả năng có ung thư, nhưng giá trị dự báo dương (PPV) không đủ cao. Chỉ có các hình ảnh siêu âm kiểu VI mới có giá trị dự đoán ung thư buồng trứng với độ đặc hiệu đủ cao, tức trên 90%.

Như vậy, hệ thống phân loại Tokyo cho phép đánh giá được một cách đáng tin cậy về triển vọng lành tính của khối u buồng trứng.

Giá trị dự báo âm (negative predictive value) (NPV) của ung thư buồng trứng khi được khảo sát bằng siêu âm thang xám qua đường âm đạo gần tuyệt đối, khoảng 91-100%.

Siêu âm với sự hiện diện của các tiêu chuẩn lành tính cho phép an tâm về tình trạng lành tính của khối u, với khả năng chẩn đoán sai là rất thấp.

Trái lại, giá trị dự báo dương (positive predictive value) (PPV) của của ung thư buồng trứng khi được khảo sát bằng siêu âm thang xám qua đường âm đạo chỉ từ 35-75%.

Siêu âm với sự vắng mặt của các tiêu chuẩn lành tính và sự hiện diện của các hình ảnh “không lành tính” không đủ để kết luận tình trạng ác tính.

Khi không thỏa các tiêu chuẩn của lành tính, người làm siêu âm và nhà lâm sàng chỉ được phép kết luận rằng khả năng lành tính của khối u là thấp.

Siêu âm Doppler và hệ thống IOTA 2010

Cũng như mọi tân sinh ác tính khác, các cấu trúc tân lập ác tính của buồng trứng có hiện tượng tân tạo mạch.

Tân tạo mạch làm giảm trở kháng các dòng chảy, và trở thành một đặc điểm bổ sung quan trọng nhằm mục tiêu cải thiện dự báo dương có ác tính của khối tân lập.

Khảo sát động học dòng chảy với Doppler cho ý niệm về tân tạo mạch của khối u, được kết hợp với siêu âm thang xám. Kết hợp của siêu âm thang xám và siêu âm Doppler cho phép cải thiện kết quả dự báo dương có ác tính của khối tân lập của buồng trứng.

So với siêu âm thang xám đơn độc, việc kết hợp của siêu âm Doppler và siêu âm thang xám cải thiện rõ rệt độ chuyên biệt cũng như giá trị dự báo dương có ung thư buồng trứng, với Pooled Specificity lên đến 0.78.

Trên cơ sở này, một hệ thống phân loại hình ảnh khác được xây dựng và nhanh chóng được chấp nhận.

Hệ thống phân tích IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) được Timmerman 2010 trình bày vào năm 2010,

sử dụng thêm các đặc điểm siêu âm Doppler. Các kết quả báo cáo cho thấy độ nhạy với ung thư buồng trứng là 91% và độ chuyên biệt lên đến 95%.

Do đạt được một độ chuyên biệt chấp nhận được nên hệ thống IOTA cho phép việc phân chia hình ảnh thành các qui tắc lành tính (B1-B5) và các qui tắc ác tính (M1-M5).

Các qui tắc của lành tính (B-rules) gồm:

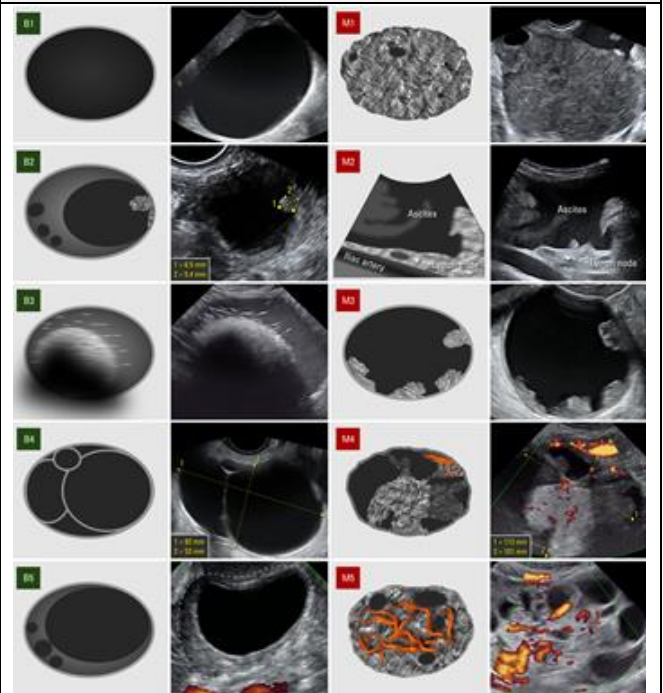
- B1: U chỉ gồm một thùy đơn độc
- B2: Hiện diện của thành phần rắn, kích thước tối đa không vượt quá 7 mm
- B3: Hiện diện bóng âm
- B4: Khối u nhiều thùy, trơn láng, kích thước tối đa không vượt quá 100 mm
- B5: Không có dòng chảy (điểm màu 1)

Các qui tắc của ác tính (M-rules) gồm:

- M1: Khối u đặc không thuần nhất
- M2: Có dịch báng bụng
- M3: Có ít nhất 4 cấu trúc chồi nhú
- M4: U đặc đa thùy không thuần nhất, kích thước tối đa vượt quá 100 mm
- M5: Dòng chảy rất mạnh (điểm màu 4)

Các qui tắc đơn giản phân tích khối u buồng trứng (IOTA simple rules)

- | | |
|--|--|
| B1: U chỉ gồm một thùy đơn độc | M1: Khối u đặc không thuần nhất |
| B2: Có thành phần rắn, tối đa ≤ 7 mm | M2: Có dịch báng bụng |
| B3: Hiện diện bóng âm | M3: Có ít nhất 4 cấu trúc chồi nhú |
| B4: U đa thùy, nhẵn, tối đa ≤ 100 mm | M4: U đặc đa thùy không đều, tối đa ≥ 100 mm |
| B5: Không có dòng chảy (điểm màu 1) | M5: Dòng chảy rất mạnh (điểm màu 4) |



Hình 2: Hệ thống phân loại IOTA 2010. Timmerman et al.
Hệ thống được chấp nhận rộng rãi. Được dùng phổ biến tại TP. HCM.
Nguồn: iotagroup.org

Chụp X-quang điện toán cắt lớp CT-scan

So với siêu âm, giá trị dự báo ung thư của X-quang thấp hơn. X-quang điện toán cắt lớp là một khảo sát không bắt buộc, được chỉ định khi muốn đánh giá các yếu tố: (1) tổn thương trong bối cảnh của một tình trạng đã lan tràn ở vùng chậu và (2) cấu trúc tổn thương và mối liên quan với cơ quan vùng chậu.

X-quang điện toán cắt lớp cũng có thể có hữu ích khi được chụp có thuốc cản quang.

Cộng hưởng từ-hạt nhân (MRI)

Tương tự như X-quang, MRI là một khảo sát không bắt buộc, được chỉ định khi muốn đánh giá các yếu tố: (1) tổn thương trong bối cảnh của một bệnh lý đã lan tràn ở vùng chậu, và (2) khảo sát cấu trúc tổn thương và mối liên quan với cơ quan vùng chậu.

MRI có hiệu quả trong mục tiêu (1) mô tả các khối u vùng bụng rất nhỏ, (2) giúp xác định vị trí khối u, cũng như khả năng dính vào các cơ quan xung quanh, và (3) các tổn thương di căn hoặc chèn ép.

CÁC CHỈ BÁO SINH HỌC KHỐI U

Giá trị của các chỉ báo khối u trước mổ vẫn chưa được khẳng định.

Vị trí quan trọng nhất của các chỉ báo khối u vẫn là theo dõi sau phẫu thuật ung thư buồng trứng.

Hoạt động chế tiết của các tế bào ung thư cho phép nhận diện chúng qua các sản phẩm sinh học, gọi là các dấu chỉ sinh học (biomarkers). Các biomarkers thay đổi tùy theo loại khối u. Vì thế, người ta mong đợi rằng các chỉ báo sinh học có thể giúp ích cho việc phân định lành ác. Tuy nhiên, cho đến nay, trái với kỳ vọng, vai trò của các chỉ báo khối u trong chẩn đoán lành ác trước phẫu thuật vẫn chưa được khẳng định. Vị trí quan trọng nhất của các chỉ báo khối u vẫn là theo dõi sau phẫu thuật ung thư buồng trứng.

CA 125

CA 125 có liên quan đến hoạt động của các biểu mô có nguồn gốc sâu xa liên quan đến phúc mạc nguyên thủy.

CA 125 (carcinoma antigen 125) (hay MUC16) là một glycoprotein giống mucin. Trong thời kỳ bào thai, CA 125 có nguồn gốc từ thượng mô phúc mạc nguyên thủy (fetal coelomic epithelia) là nguồn gốc của màng lót hệ Mullerian và biểu mô sơ khai bề mặt ụ sinh dục nguyên thủy. Tương tự, ở người trưởng thành, CA 125 có nguồn gốc từ các biểu mô có nguồn gốc trung bì như màng bụng, màng phổi, màng ngoài tim, và các biểu mô của các cơ quan nguồn gốc Mullerian: vòi trứng, nội mạc tử cung và cổ trong cổ tử cung.

Nồng độ tăng cao của CA 125 có liên quan đến hoạt động chế tiết của các tế bào ung thư có liên quan đến các biểu mô này.

Khi có ung thư thuộc các cơ quan có liên quan đến thượng mô phúc mạc nguyên thủy, kể cả các tế bào có nguồn gốc xa xưa có liên quan đến phúc mạc nguyên thủy như ung thư buồng trứng... thì CA 125 được tăng tiết và tạo nồng độ huyết thanh cao bất thường của CA 125. CA 125 cao

còn thấy trong các bệnh lý ác tính khác như ung thư buồng trứng, vú, phổi, tụy, đại tràng và tiêu hóa khác.

Tuy nhiên, nhiều tình trạng không tân sinh, nhưng có kích thích các biểu mô này cũng gây nên tình trạng tăng của nồng độ CA 125. CA 125 tăng trong một số trạng thái sinh lý như thai kỳ, lạc nội mạc tử cung, khi hành kinh. CA 125 cũng tăng trong một số bệnh lý lành tính như tràn dịch màng bụng và/hoặc màng phổi do lao, suy tim, hội chứng thận hư...

Hiện nay, trị số 35 IU/mL thường được dùng là giá trị ngưỡng phân biệt (cut-off point) bình thường với bất thường. Tuy nhiên, đối với những người đã mãn kinh hoặc đã cắt tử cung kèm hai buồng trứng thì nên chọn giá trị ngưỡng thấp hơn. Ngưỡng cắt được đặt ở 20-26 IU/mL.

Trong các ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô nguyên thủy, CA 125 thường tăng trong u thanh dịch hơn là trong u nhầy, tế bào sáo hoặc bướu giáp biên ác.

Phân tích giá trị của CA 125 trong ung thư buồng trứng cho thấy vai trò của CA 125 thay đổi tùy theo giai đoạn của ung thư.

Vì thế CA 125 không được dùng để chẩn đoán và tầm soát sơ cấp các giai đoạn sớm của ung thư buồng trứng.

Nếu được dùng cho mục đích tầm soát sơ cấp (primary screening) cho ung thư buồng trứng, thì CA 125 là một công cụ không có giá trị. Độ nhạy của CA 125 cho tầm soát ung thư buồng trứng không triệu chứng chỉ là 10%, với độ đặc hiệu là 30%. Độ nhạy của tầm soát ung thư buồng trứng bằng CA 125 không cao hơn 50% trong ung thư buồng trứng giai đoạn sớm. Vì thế CA 125 không được dùng để chẩn đoán và tầm soát sơ cấp các giai đoạn sớm của ung thư buồng trứng.

Độ nhạy của tầm soát ung thư buồng trứng bằng CA 125 có tăng lên, đạt đến 85% khi ung thư đã tiến triển xa. Tuy nhiên, điều này không giúp nâng cao vị trí của CA 125, do khi ung thư đã tiến triển xa thì các phương tiện hình ảnh vẫn có một giá trị cao hơn CA 125 rất nhiều.

CA 125 là chỉ báo cho mục đích phát hiện sớm tái phát của các loại ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

Trong theo dõi sau phẫu thuật các loại ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô chung (trừ ung thư tuyến dịch nhầy), CA 125 đã chứng tỏ nó là một chỉ báo hữu ích. Trong mục đích phát hiện sớm tái phát, độ nhạy của CA 125 lên đến 60%. Độ nhạy cao là ưu thế của CA 125 trong theo dõi, bất chấp độ chuyên biệt của test rất thấp trong mục đích này, chỉ có 20%.

HE4

HE4 là chỉ báo cho mục đích phát hiện sớm tái phát và tiến triển của các ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

HE4 (Human Epididymal Secretory Protein 4) được nhận biết tại biểu mô phần xa mào tinh và được cho là chất ức chế protease giúp tinh trùng trưởng thành. Tuy nhiên chức năng cụ thể của HE4 vẫn chưa được xác định.

HE4 tăng cao trong 93% u tuyến dịch trong, 100% u dạng nội mạc tử cung và 50% u tế bào sáo của buồng trứng. Trái lại, HE4 tăng ít trong u tuyến dịch nhầy.

Tương tự CA 125, HE4 cũng thay đổi theo tuổi và nhiều tình trạng khác.

Độ nhạy của HE4 cho mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng khoảng 67%. Độ chuyên biệt cho mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng của HE4 có thể lên đến trên 90%. Do các tính chất này, FDA công nhận HE4 là chỉ báo sinh học dùng để theo dõi sự tái phát, phát triển của các loại ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

HE4 thường được thực hiện chung với CA 125, với kết quả diễn giải nguy cơ có được nhờ một toán đồ gọi là ROMA test.

ROMA test

ROMA test là một toán đồ sử dụng cùng một lúc 2 chỉ báo khối u là CA 125¹ và HE4, kết hợp với đặc điểm cá nhân và tiền sử bệnh nhân.

Nhìn chung, ROMA test (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) kết hợp khảo sát HE4 với CA 125 có độ nhạy cao hơn so với khảo sát từng chỉ báo riêng lẻ.

ROMA test cho phép phân tầng các bệnh nhân có khối u vùng chậu ra 2 nhóm: (1) nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao và (2) nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp của ung thư có nguồn gốc biểu mô của buồng trứng.

Có sự khác biệt về điểm cắt (cut-off) ở hai dân số khác nhau: (1) nhóm trước mãn kinh và (2) nhóm sau mãn kinh.

ROMA test có giá trị dự báo âm rất cao, lên đến 99%.

94% trong tổng số các ung thư biểu mô buồng trứng đã được nhận diện vào nhóm nguy cơ cao khi sử dụng ROMA test.

Trong mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng, HE4 có độ chuyên biệt là 93.6%, và là chỉ báo có độ chuyên biệt cao nhất so với CA 125 (82.1%) và ROMA (82.4%).

Cũng với mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng, nhưng ở trong nhóm phụ nữ tiền mãn kinh, độ chuyên biệt của HE4 cho chẩn đoán ung thư buồng trứng lên đến 93.8%, và vẫn là chỉ báo có độ chuyên biệt cao nhất so với CA 125 (76.3%) và ROMA (85.1%).

Tuy nhiên, ở nhóm phụ nữ đã mãn kinh, CA 125 và ROMA có khả năng phân biệt biệt cao hơn so với HE4.

Lưu ý rằng ROMA test không được dùng cho mục đích tầm soát ung thư biểu mô buồng trứng.

Alpha-fetoprotein (AFP)

AFP là protein chính trong thời kỳ phôi thai, được tổng hợp tại gan thai nhi, bản chất là glycoprotein giống mucin.

Giá trị bình thường của AFP < 5.4 ng/mL.

AFP thường tăng trong các u tế bào mầm, ngoài ra còn tăng cao trong một số bệnh lý như carcinoma tế bào gan, bệnh lý ác tính dạ dày, đường mật, tụy.

¹ Test sử dụng HE4 EIA và ARCHITECT CA125 II

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. NICE (National Institute for Health and care Excellence). Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (CG122). 2011

Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

hCG là một glycoprotein được sản xuất chủ yếu bởi các hợp bào nuôi do nhau thai tiết ra. Nồng độ hCG tăng cao khi có thai hoặc các bệnh lý tân sinh nguyên bào nuôi hoặc các bệnh lý ác tính không liên quan đến nguyên bào nuôi như trường hợp bướu tế bào mầm.

Các chỉ báo khối u khác

LDH, steroid... được thực hiện một cách chọn lọc.

KHẢO SÁT CÁC ĐỘT BIẾN GENE

Một số đột gene được ghi nhận có liên quan đến ung thư buồng trứng.

95% các ung thư buồng trứng không liên quan đến di truyền. Tuy nhiên, 5% ung thư buồng trứng còn lại có liên quan đến các đột biến gene.

Đột biến gene BRCA

Đột biến gene *BRCA1*, *BRCA2* làm mất khả năng sản xuất các protein bảo vệ và sửa chữa DNA.

Đột biến các gene *BRCA1*, *BRCA2* là khảo sát được khuyến cáo cho các đối tượng có nguy cơ có liên quan đến ung thư vú, ung thư buồng trứng. Không phải mọi người đều phải khảo sát đột biến *BRCA*. Khảo sát đột biến *BRCA* thường được chỉ định khi có tiền căn gia đình gợi ý:

- Có ≥ 3 người trong gia đình được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, trong đó có 1 người dưới 50 tuổi
- Có 2 người trong gia đình thế hệ thứ nhất hoặc thế hệ thứ nhì bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng
- Có người trong gia đình bị ung thư vú nam giới
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trước 50 tuổi
- Có người trong gia đình cùng lúc mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng

Các đột biến gene khác

Một số đột biến gene khác cũng được đề cập:

- Đột biến gene *TP53* là một đột biến sinh dưỡng, và được cho là có mối liên quan với nhiều ung thư khác nhau. Đối với một số ung thư như ung thư vú, đột biến gene *TP53* có giá trị như một chỉ báo tiên lượng xấu. Tại buồng trứng, đột biến này có liên quan đến các trường hợp ung thư buồng trứng thanh dịch grade cao.
- Đột biến gene *PICK3CA* cũng là một đột biến sinh dưỡng, và cũng được cho là có mối liên quan với nhiều ung thư khác nhau. Tại buồng trứng, đột biến này có liên quan đến u tế bào sáng, u tuyến dịch nhầy và u dạng nội mạc.
- Đột biến gene *CTNNB1* exon 3 được tìm thấy ở bệnh nhân có u dạng nội mạc ác tính grade thấp và ở giai đoạn sớm.
- Đột biến gen *KRAS* và *BRAF* thường thấy ở ung thư grade thấp.