

NỒNG ĐỘ PEPSINOGEN I HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

*Phan Thị Minh Tâm¹, Hoàng Thị Thu Hương¹, Nguyễn Anh Tuyền¹,
Lê Thị Phương Anh², Hà Nguyễn Tường Vân²*

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định nồng độ Pepsinogen (PG) I huyết thanh ở bệnh nhân ung thư dạ dày.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 32 bệnh nhân ung thư dạ dày (được chẩn đoán trên nội soi và mô bệnh học) và 30 bệnh nhân mắc chứng khó tiêu chức năng trên nội soi (nhóm chứng) tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2011 đến tháng 9/2012 được định lượng PG I huyết thanh bằng phương pháp ELISA, sử dụng giá trị cắt ≤ 70 ng/ml. **Kết quả:** Trung vị nồng độ Pepsinogen I ở nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày là 41,07 ng/ml (tứ phân vị 25%: 27,83 ng/ml, tứ phân vị 75%: 61,57 ng/ml) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là 102,03 ng/ml (tứ phân vị 25%: 57,63 ng/ml, tứ phân vị 75%: 129,32 ng/ml) ($p < 0,001$). Tỷ lệ giảm Pepsinogen I huyết thanh (≤ 70 ng/ml) ở bệnh nhân ung thư dạ dày chiếm 78,1%, ở nhóm chứng chiếm 26,7%. Xét nghiệm Pepsinogen I huyết thanh ở giá trị cắt ≤ 70 ng/ml có độ nhạy là 78,1%, độ đặc hiệu là 73,3%, giá trị dự báo dương tính là 75,8% và giá trị dự báo âm tính là 75,9% ($p < 0,001$). Kết quả theo đường cong ROC: diện tích dưới đường cong = 0,846, $p < 0,0001$ ở điểm cắt nồng độ Pepsinogen I $\leq 50,83$ ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 65,6% và 86,7%.

Từ khóa: Nồng độ Pepsinogen (PG) I huyết thanh, ung thư dạ dày

Abstract

SERUM PEPSINOGEN I LEVELS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

*Phan Thi Minh Tam¹, Hoang Thi Thu Huong¹, Nguyen Anh Tuyen¹,
Le Thi Phuong Anh², Ha Nguyen Tuong Van²*

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Hue Central Hospital

Objective: Identification of serum Pepsinogen I levels in gastric cancer. **Materials and Methods:** Serum pepsinogen I levels was measured by enzym-linked immunosorbent assay (ELISA) on 32 patients in the gastric cancer group diagnosed by endoscopy and histology and control group of 30 patients with functional dyspepsia on endoscopy Using the cut-off value: PGI ≤ 70 ng/ml for gastric cancer. **Results:** Median Pepsinogen I levels in gastric cancer group was 41.07 ng/ml (25% quartile: 27.83 ng/ml, 75% quartile: 61.57 ng/ml) was significantly lower in control group: 102.03 ng/ml (25% quartile: 57.63 ng/ml, 75% quartile: 129.32 ng/ml) ($p < 0.001$). The rate of Serum Pepsinogen I (≤ 70 ng/ml) was 78.1% in patients with gastric cancer, was 26.7% in the control group. Serum Pepsinogen I test in cut-off value ≤ 70 ng/ml

- Địa chỉ liên hệ: Hoàng Thị Thu Hương, email: thuhuong1609@yahoo.com

- Ngày nhận bài: 13/2/2013 * Ngày đồng ý đăng: 2/4/2013 * Ngày xuất bản: 30/4/2013

had a sensitivity of 78.1%, specificity 73.3%, positive predictive value of 75.8% and the predictive value negative of 75.9% ($p < 0.001$). The results of the ROC curve: area under the curve = 0.846, $p < 0.0001$ at the cut-off of Pepsinogen I levels in our study ≤ 50.83 ng/ml with the optimal sensitivity and specificity were 65.6% and 86.7%.

Key words: serum Pepsinogen I, gastric cancer

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những ung thư hàng đầu của ung thư đường tiêu hóa và là nguyên nhân đứng thứ hai gây ra tỷ lệ tử vong do ung thư hiện nay trên thế giới. Pepsinogen I huyết thanh hiện nay là một chất chỉ điểm sinh học rất hữu ích trong việc phát hiện sớm ung thư dạ dày (UTDD). Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích xác định nồng độ Pepsinogen I huyết thanh ở bệnh nhân ung thư dạ dày.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 2 nhóm, bao gồm:

- Nhóm bệnh: 32 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày tại khoa Nội Tiêu hóa và khoa Ngoại Tiêu Hóa Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2011 đến tháng 9/2012.

- Nhóm chứng: 30 bệnh nhân mắc chứng khó tiêu chức năng trên nội soi tại khoa Nội soi - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 5/2011 đến tháng 9/2012.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân ung thư dạ dày đã điều trị, đã phẫu thuật, không hợp tác...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thu thập số liệu:

- Thu thập dữ liệu lâm sàng, nội soi theo phân loại Bormann, mô bệnh học theo phân loại Tổ chức Y tế thế giới của bệnh nhân ung thư dạ dày.

- Định lượng nồng độ PG I huyết thanh theo phương pháp ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) trên máy sinh hóa miễn dịch EVOLIS™ TWIN PLUS với giá trị cắt ở bệnh nhân ung thư dạ dày là ≤ 70 ng/ml.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

3.1.1. Tuổi

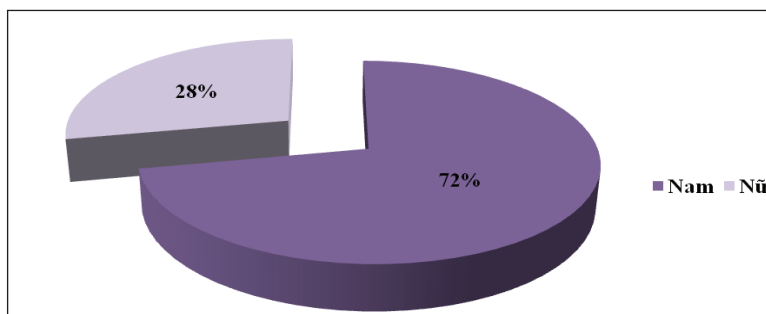
Bảng 1. Đặc điểm về tuổi của bệnh nhân ung thư dạ dày

Tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
< 50	3	13,0	3	33,3	6	18,8
50 - 70	12	52,2	4	44,4	16	50,0
> 70	8	34,8	2	22,3	10	31,2
Tổng số	23	100	9	100	32	100

- Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày là $63,50 \pm 11,85$, tuổi lớn nhất là 84, tuổi nhỏ nhất là 42.

- Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50 - 70 tuổi ở cả hai giới, với tỷ lệ là 52,2% ở nam và 44,4% ở nữ.

3.1.2. Giới



Biểu đồ 1. Phân bố theo giới bệnh nhân ung thư dạ dày

- Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 71,9%, nữ chiếm tỷ lệ 28,1%.

- Tỷ lệ nam/nữ là 2,56/1.

3.2. Đặc điểm nội soi

3.2.1. Vị trí tổn thương

Bảng 2. Vị trí tổn thương của ung thư dạ dày qua nội soi

Vị trí tổn thương qua nội soi	n	Tỷ lệ %	p < 0,001
Tâm vị - phình vị	1	3,1	
Thân vị	8	25,0	
Bờ cong nhỏ	5	15,6	
Hang-môn vị	18	56,3	
Tổng số	32	100	

- Vị trí tổn thương thường gặp nhất là vùng hang-môn vị chiếm tỷ lệ 56,3%. Tiếp theo là vùng thân vị chiếm tỷ lệ 25,0%, bờ cong nhỏ chiếm 15,6% và ít gặp nhất là tổn thương vùng tâm – phình vị chiếm tỷ lệ 3,1%.

- Sự khác biệt giữa các vị trí tổn thương trong ung thư dạ dày rất có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

3.2.2. Hình ảnh tổn thương đại thể của ung thư dạ dày qua nội soi

* Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày qua nội soi

Bảng 3. Phân loại các giai đoạn ung thư dạ dày qua nội soi

Phân loại	n	Tỷ lệ %
Giai đoạn sớm	0	0,0
Giai đoạn muộn	32	100,0
Tổng số	32	100

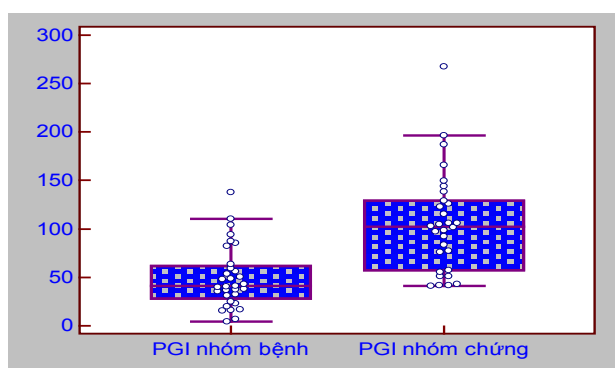
- Trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ 32 bệnh nhân UTDD đều ở giai đoạn muộn, chiếm 100,0%.

3.3. Nồng độ Pepsinogen

3.3.1. So sánh trung vị nồng độ Pepsinogen I ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Bảng 4. So sánh trung vị nồng độ PG I ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm	n	Trung vị nồng độ PG I (ng/ml)	p < 0,001
Nhóm bệnh	32	41,07	
Nhóm chứng	30	102,03	



Biểu đồ 2. So sánh trung vị nồng độ PG I ở nhóm bệnh và nhóm chứng

- Trung vị nồng độ PG I của nhóm bệnh nhân UTDD là 41,07 ng/ml. Tứ phân vị 25% là 27,83 ng/ml, tứ phân vị 75% là 61,57 ng/ml.

- Trung vị nồng độ PG I của nhóm chứng là 102,03 ng/ml. Tứ phân vị 25% là 57,63 ng/ml, tứ phân vị 75% là 129,32 ng/ml.

- Sự khác biệt trung vị nồng độ PG I giữa nhóm bệnh và nhóm chứng rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3.2. Tỷ lệ giảm Pepsinogen I huyết thanh ở nhóm bệnh

Bảng 5. Tỷ lệ giảm Pepsinogen I huyết thanh ở nhóm bệnh

Nồng độ PG I (ng/ml)	Nhóm bệnh	
	n	%
≤ 70	25	78,1
> 70	7	21,9
Tổng số	32	100,0

-Tỷ lệ % giảm Pepsinogen I huyết thanh ở nhóm bệnh là 78,1%.

3.4. Độ nhạy và độ đặc hiệu của Pepsinogen I

Bảng 6. Độ nhạy và độ đặc hiệu của Pepsinogen I

PG I (ng/ml) \ Nhóm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	$p < 0,001$
	≤ 70	25	
> 70	7	22	

Tại giá trị cắt ≤ 70ng/ml, xét nghiệm PG I huyết thanh có:

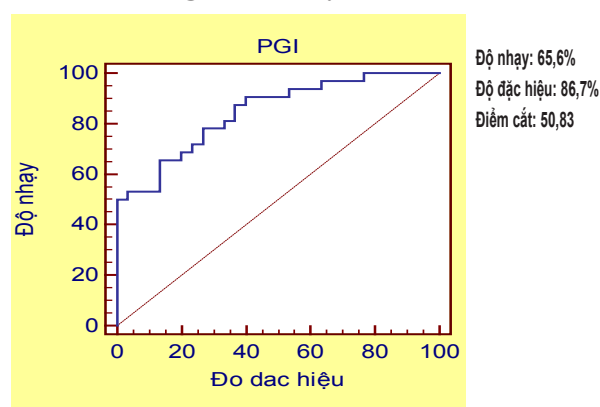
- Độ nhạy = $25/32 = 78,1\%$

- Độ đặc hiệu = $22/30 = 73,3\%$

- Giá trị dự báo dương tính = $25/33 = 75,8\%$

- Giá trị dự báo âm tính = $22/29 = 75,9\%$

3.5. Đường cong ROC của Pepsinogen I ở bệnh nhân ung thư dạ dày



Biểu đồ 3. Đường cong ROC của Pepsinogen I ở bệnh nhân UTDD

- Diện tích dưới đường cong (AUC) = 0,846, $p < 0,0001$ ở điểm cắt nồng độ (cut-off) PG I ≤ 50,83 ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu (65,6% và 86,7%).

4. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 1), độ tuổi trung bình ở bệnh nhân ung thư dạ dày là $63,50 \pm 11,85$, tuổi nhỏ nhất là 42 và tuổi lớn nhất là 84. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50 - 70 tuổi ở cả hai giới, với tỷ lệ là 52,2% ở nam và 44,4% ở nữ. Kết quả này khá tương đương với các kết quả của các tác giả trong và ngoài nước.

4.2. Giới

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 32 bệnh nhân ung thư dạ dày, trong đó bao gồm 23 nam chiếm tỷ lệ 71,9% và 9 nữ chiếm 28,1%, tỷ lệ nam/nữ là 2,56/1 (biểu đồ 3.2). Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư dạ dày gặp ở nam giới nhiều hơn gấp đôi so với nữ giới. Kết quả này cũng khá tương đồng với các kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước.

4.3. Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày qua nội soi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 32 bệnh nhân đều ở giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ 100,0% (bảng 3.5). Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả của các tác giả trong nước khác. Theo Nguyễn Thị Thanh Phương khi nghiên cứu trên 61 bệnh nhân UTDD và Lê Viết Nho khi nghiên cứu trên 64 bệnh nhân đều ghi nhận thấy tất cả là ung thư giai đoạn muộn [6],[8].

Ở nước ta, UTDD nhìn chung được phát hiện ở giai đoạn muộn, thường phải can thiệp bằng phẫu thuật. Một mặt do ở nước ta vẫn chưa đủ các điều kiện để tiến hành sàng lọc UTDD nhằm phát hiện các trường hợp ở giai đoạn sớm và các UTDD không triệu chứng. Mặt khác do người dân còn chủ quan, ý thức về bệnh tật chưa cao đặc biệt là ở các vùng nông thôn miền núi, bệnh nhân chỉ thật sự đi khám khi đã có các triệu chứng lâm sàng rõ ràng. Chính những điều này đã làm tăng tỷ lệ tử vong do ung thư được phát hiện muộn, đem lại nhiều gánh nặng kinh tế cho gia đình và xã hội.

4.4. So sánh trung vị nồng độ Pepsinogen I ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Trung vị nồng độ PG I ở nhóm bệnh (41,07 ng/ml) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (102,03 ng/ml) với $p < 0,001$. Trung vị nồng độ PG I ở nhóm bệnh khá gần với kết quả của Kang J.M. là 55 ng/ml [3]. Tuy nhiên, kết quả chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của Cao Q.: nồng độ PG I trung bình ở 141 bệnh nhân UTDD là $28,74 \pm 11,55$ ng/ml thấp hơn so với 77 người ở nhóm chứng là $123,99 \pm 32,25$ ng/ml, $p < 0,01$ [1]. Hoặc theo nghiên cứu của Parthasarathy: nồng độ PG I trung bình ở 30 bệnh nhân UTDD là 87,2

$\pm 31,88$ ng/ml thấp hơn 30 người nhóm chứng là $158,1 \pm 78,9$ ng/ml, với $p = 0,0002$ [6].

Nhìn chung nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận nồng độ PG I ở nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Tuy nhiên, vẫn có sự khác biệt giữa trị số nồng độ PG I ở nhóm chứng và nhóm bệnh giữa các nghiên cứu với nhau. Đối với nhóm chứng, điều này có thể được giải thích do số lượng phân bố các tế bào chính (tế bào tiết ra PG I) là khác nhau giữa các dân tộc [6]. Đối với nhóm bệnh, nồng độ PG I thay đổi có thể do còn phụ thuộc vào giai đoạn sớm hay muộn của bệnh.

4.5. Tỷ lệ giảm nồng độ Pepsinogen I ở bệnh nhân ung thư dạ dày

Nồng độ PG I ≤ 70 ng/ml có 25/32 trường hợp, chiếm 78,1%. Kết quả này tương tự với tác giả của Mahmood: tỷ lệ này là 74% (37/50 bệnh nhân UTDD) cũng bằng phương pháp ELISA [443].

Tuy nhiên kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu Ubukata: tỷ lệ PG I giảm là 58,9% (128/217 trường hợp), bằng phương pháp định lượng miễn dịch phóng xạ (RIA) [8].

Có sự khác biệt giữa tỷ lệ giảm PG I ở bệnh nhân UTDD giữa các nghiên cứu do còn phụ thuộc vào độ nhạy và độ đặc hiệu của từng phương pháp định lượng PG I huyết thanh.

4.6. Độ nhạy và độ đặc hiệu Pepsinogen I

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm PG I bằng kỹ thuật ELISA ở giá trị cắt ≤ 70 ng/ml lần lượt là 78,1% và 73,3%, giá trị dự báo dương tính là 75,8% và giá trị dự báo âm tính là 75,9%.

Kết quả này tương tự với kết quả Hattori Y: định lượng PG I bằng kỹ thuật RIA có độ nhạy là 77,3% và độ đặc hiệu là 73,2% ($p < 0,001$) [2]. Hoặc theo Mahmood và cộng sự (2010) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UTDD và 16 người nhóm chứng cho thấy độ nhạy và đặc hiệu là 74% và 68,8% [4]. Nghiên cứu này sử dụng kỹ thuật định lượng ELISA.

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi có khác biệt so với các tác giả khác. Theo nghiên cứu của

Yanaoka K.: PG I được định lượng theo phương pháp miễn dịch phóng xạ RIA có độ nhạy là 58,7%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [9]. Độ đặc hiệu của PG I nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Kang J.M. và cộng sự là 20,2% [3].

4.7. Giá trị cắt trên đường cong ROC của Pepsinogen I huyết thanh

Kết quả cho thấy: diện tích dưới đường cong (AUC) = 0,846, $p < 0,0001$ ở điểm cắt nồng độ (cut-off) PG I $\leq 50,83$ ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 65,6% và 86,7%

Như vậy, mức độ chính xác của xét nghiệm PG I này là tốt thông qua diện tích dưới đường cong ROC nằm trong khoảng 0,8 - 0,9. Mặt khác giá trị cắt của PG I đối với bệnh nhân UTDD là $\leq 50,83$ ng/ml, thấp hơn so với giá trị cắt được công nhận bởi nhiều nghiên cứu trên thế giới là ≤ 70 ng/ml. Khi giá trị cắt càng giảm thì độ nhạy đồng thời cũng giảm (từ 78,1% giảm còn 65,6%) và độ đặc hiệu tăng lên (từ 73,3% tăng lên 85,7%). Giá trị cắt càng giảm thì khả năng phân biệt chính xác giữa người bình thường và người bị ung thư càng cao.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với tác giả Hattori Y và cộng sự, ứng với giá trị cắt PG I ≤ 50 ng/ml có độ nhạy là 66,7% và độ đặc hiệu là 81,5% hoặc theo nghiên cứu Yoshihara và cộng sự, với PG I ≤ 50 ng/ml có độ nhạy là 65% và độ

đặc hiệu là 84% [2].

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi có khác biệt so với tác giả Nasrollahzadeh và cộng sự (2011): giá trị cắt của PG I là < 56 ng/ml với độ nhạy là 61,9% và độ đặc hiệu lên đến 94,8% cùng với AUC là 0,78 [5]. Hoặc theo một nghiên cứu mới đây nhất của Shikata K. và cộng sự (2012) đã tìm ra giá trị cắt của PG I là ≤ 59 ng/ml trên 69 bệnh nhân UTDD tiến triển, với độ nhạy 71% và độ đặc hiệu là 69,2% [7].

5. KẾT LUẬN

- Trung vị nồng độ Pepsinogen I ở nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày là 41,07 ng/ml (tứ phân vị 25%: 27,83 ng/ml, tứ phân vị 75%: 61,57 ng/ml) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là 102,03 ng/ml (tứ phân vị 25%: 57,63 ng/ml, tứ phân vị 75%: 129,32 ng/ml) ($p < 0,001$). Tỷ lệ giảm Pepsinogen I huyết thanh (≤ 70 ng/ml) ở bệnh nhân ung thư dạ dày chiếm 78,1%, ở nhóm chứng chiếm 26,7%.

- Xét nghiệm Pepsinogen I huyết thanh ở giá trị cắt ≤ 70 ng/ml có độ nhạy là 78,1%, độ đặc hiệu là 73,3%, giá trị dự báo dương tính là 75,8% và giá trị dự báo âm tính là 75,9% ($p < 0,001$).

- Kết quả theo đường cong ROC: diện tích dưới đường cong = 0,846, $p < 0,0001$ ở điểm cắt nồng độ Pepsinogen I $\leq 50,83$ ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu là 65,6% và 86,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Q., Ran Z.H., Xiao S.D. (2007), "Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies", *J Dig Dis*, 8(1), pp.15 - 22.
2. Dinis-Ribeiro M. et al. (2004), "Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening", *J Med Screen*, 11, pp. 141 – 147.
3. Kang J.M. et al. (2008), "The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea", *Helicobacter*, 13(2), pp. 146 – 156.
4. Mahmood R. et al. (2010), "The role of pepsinogen test among the patients with gastric cancer", *J Fac Med Baghdad*, 52(2), pp. 193 – 197.
5. Nasrollahzadeh D. et al. (2011), "Accuracy and cut-off values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy: influence of gastritis", *Plos ONE*, 6(10), pp. 1 - 7.
6. Parathasarathy G., Maroju N.K., Kate V. et al. (2007), "Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach", *Trop Gastroenterol*, 28(4), pp.166 – 170.
7. Shikata K., Ninomiya T. et al. (2012), "Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level

- for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study”, *Scand J Gastroenterol*, 47(6), pp. 669 – 675.
8. Ubukuta H., Konishi S. et al. (2010), “Characteristics of the serum pepsinogen (PG) test, and the relationship between PG test results and gastric cancer outcomes”, *Scandinavian Journal of Surgery*, pp. 201 - 207.
9. Yanaoka K., Oka M., Mukoubayashi C. et al. (2008), “Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(4), pp. 838 – 845.