

# Nghiên cứu nồng độ kháng nguyên CA125 ở bệnh nhân ung thư bạch cầu

Trần Thị Phương Thảo<sup>1</sup>, Bùi Kiều Trang<sup>2</sup>, Hoàng Văn Tổng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Xuân<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Ngày nhận bài 8/5/2020; ngày chuyển phản biện 12/5/2020; ngày nhận phản biện 10/6/2020; ngày chấp nhận đăng 26/6/2020

## Tóm tắt:

Kháng nguyên ung thư 125 (CA125) được biết đến và sử dụng với vai trò là một biomarker trong chẩn đoán một số bệnh ung thư. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích đánh giá mức độ biểu hiện CA125 ở những bệnh nhân mắc ung thư bạch cầu tại Việt Nam. 103 bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư bạch cầu chưa được điều trị và 48 người khỏe mạnh đã tham gia nghiên cứu. Nồng độ của protein CA125 trong máu được phát hiện và định lượng bằng phương pháp ELISA. Kết quả cho thấy, những bệnh nhân bạch cầu lympho cấp có nồng độ CA125 tăng cao và có sự khác biệt với những người khỏe mạnh ( $p < 0,05$ ). Nồng độ CA125 không có sự khác biệt ở những bệnh nhân bạch cầu lympho mạn tính, bạch cầu tủy cấp so với những người khỏe mạnh ( $p > 0,05$ ). Những bệnh nhân bạch cầu tủy mạn có nồng độ CA125 thấp hơn so với người khỏe mạnh ( $p = 0,05$ ). CA125 có thể là một marker tiềm năng đối với bệnh bạch cầu lympho cấp.

**Từ khóa:** bạch cầu lympho cấp, bạch cầu lympho mạn, bạch cầu tủy cấp, bạch cầu tủy mạn, CA125.

**Chỉ số phân loại:** 3.1

## Đặt vấn đề

Bệnh bạch cầu là một dạng ung thư của các cơ quan tạo máu bao gồm tủy xương và hệ thống lympho. Tỷ lệ mắc ung thư bạch cầu chiếm khoảng 2% tổng các loại ung thư. Tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu có liên quan đến giới tính và sắc tộc, nam có khả năng mắc bệnh cao hơn nữ và tỷ lệ mắc cao hơn ở nhóm người da trắng so với người thuộc các sắc tộc khác. Tại Việt Nam, ung thư bạch cầu có tỷ lệ tử vong đứng thứ 5 trong các loại ung thư và có khoảng 6144 ca mắc mới trong năm 2018 [1]. Trong tủy xương và trong máu ngoại biên của bệnh nhân ung thư bạch cầu cho thấy sự xuất hiện và tích tụ các tế bào bạch cầu bất thường. Điều này dẫn đến sụt giảm các tế bào tiểu cầu, hồng cầu, bạch cầu bình thường trong máu do không gian mạch bị chiếm giữ [2].

Ung thư bạch cầu có 4 dạng phổ biến: bạch cầu nguyên bào cấp tính (Acute lymphoblastic leukemia - ALL), bạch cầu huyết bào mạn tính (Chronic lymphocytic leukemia - CLL), bạch cầu tủy bào cấp tính (Acute myeloid leukemia - AML) và bạch cầu tủy bào mạn tính (Chronic myeloid leukemia - CML) [2]. Bệnh AML xảy ra chủ yếu trên bệnh nhân cao tuổi với tỷ lệ sống sót sau 5 năm chỉ 20% và có đặc điểm tồn tại nhiều tế bào non dòng tủy chưa trưởng thành thường được tìm thấy trong tủy xương và gần như không lưu thông trong vòng tuần hoàn [3]. Bệnh ALL là bệnh có sự tăng sinh đột biến các tế bào non dòng lympho ở trong máu và tủy xương, là loại ung thư thường gặp nhất ở trẻ em [4]. Bệnh

CML là bệnh có sự tăng sinh không kiểm soát của các tế bào tủy trong tất cả các giai đoạn biệt hóa [5]. Bệnh CLL là bệnh có sự tăng trưởng bất thường của các tế bào lympho dương tính với marker CD5 [6]. Trong thời kỳ phát triển ban đầu của bệnh, các tế bào bạch cầu bị ảnh hưởng, dẫn đến mất khả năng trưởng thành và hoạt động chức năng, gây ra bệnh bạch cầu cấp tính. Những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp có nguy cơ viêm nhiễm, chảy máu và thiếu máu rất cao, và hầu như phải được điều trị ngay lập tức. Đối với những bệnh nhân mắc bạch cầu mạn tính, bệnh nhân không cần điều trị ngay lập tức do những tế bào đã bước vào giai đoạn biệt hóa cuối cùng, không còn là những tế bào non. Một số trường hợp bệnh nhân bạch cầu mạn tính không cần phải tiến hành điều trị [2].

Kháng nguyên ung thư 125 (Cancer Antigen 125 - CA125) là phân tử glycoprotein nặng 220-kDa, được mã hóa bởi gen *MUC16* nằm trên NST 19p13.2. Phân tử này gồm 3 domain: domain trong màng, domain xuyên màng và domain ngoài màng [7]. CA125 được xác định như một marker quan trọng trong chẩn đoán ung thư buồng trứng với khoảng 50% phụ nữ mắc giai đoạn sớm và 80% mắc giai đoạn muộn có nồng độ CA125 trong máu cao [8]. Sàng lọc CA125 cũng giúp xác định đáp ứng của bệnh nhân đối với các liệu pháp điều trị bệnh. CA125 cũng biểu hiện ở những loại ung thư khác như ung thư vú, ung thư phổi, và ung thư tuyến giáp [9, 10]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới

\*Tác giả liên hệ: Email: xuannt@igr.ac.vn

# Cancer Antigen 125 concentration in different types of leukemia

Thi Phuong Thao Tran<sup>1</sup>, Kieu Trang Bui<sup>2</sup>,  
Van Tong Hoang<sup>1</sup>, Thi Xuan Nguyen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedicine and Pharmacy,  
Vietnam Military Medical University

<sup>2</sup>Institute of Genome Research,  
Vietnam Academy of Science and Technology

Received 8 May 2020; accepted 26 June 2020

## **Abstract:**

Cancer Antigen 125 (CA125) has been used as a biomarker for early diagnosis of several cancers. This study aims to determine concentration of CA125 in Vietnamese patients with leukemia. The blood samples of 103 untreated patients diagnosed with different types of leukemia and 33 healthy individuals were included for this study. Level of CA125 in the blood was measured by ELISA. The results showed that patients with acute lymphocytic leukemia had an increased CA125 level compared to the healthy controls ( $p < 0.05$ ). CA125 level was not significantly different among patients with chronic lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia, and healthy individuals ( $p > 0.05$ ). Patients with chronic myeloid leukemia had a lower CA125 level than the healthy controls ( $p = 0.05$ ). The results indicated that CA125 might be a potential marker for early diagnosis of acute lymphoblastic leukemia.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, CA125, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia.

**Classification number:** 3.1

đã chỉ ra mối liên hệ giữa CA125 với các bệnh ung thư bạch cầu [11-14]. Tuy nhiên, ở nước ta chưa có nghiên cứu nào về nồng độ của marker ung thư này trong các dạng khác nhau của bệnh bạch cầu. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích đánh giá nồng độ của marker ung thư CA125 ở những bệnh nhân ung thư bạch cầu.

## **Đối tượng và phương pháp**

### **Đối tượng nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện trên các nhóm bệnh nhân ung thư bạch cầu và nhóm chứng là những người khỏe mạnh. Mẫu máu ngoại vi được thu thập từ 103 bệnh nhân ung thư bạch cầu chưa được điều trị (gồm: 28 bệnh nhân ALL, 24 bệnh nhân AML, 25 bệnh nhân CLL và 26 bệnh nhân CML) tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương và Bệnh viện Quân y 103. Đối tượng nghiên cứu được phân loại theo từng nhóm ung thư bạch cầu và được các bác sĩ chuyên môn kết luận dựa trên các kết quả lâm sàng và cận lâm sàng. Các mẫu máu ngoại vi trong nhóm đối chứng được thu thập từ 48 người khỏe mạnh, không có bệnh cấp hay mạn tính nào khác. Tất cả những bệnh nhân và người khỏe mạnh tham gia trong nghiên cứu này đều ký văn bản xác nhận đồng ý tham gia. Quy trình thu, bảo quản mẫu và thực hiện thí nghiệm được phê duyệt bởi Hội đồng Y đức của Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

### **Phương pháp đo nồng độ CA125 bằng ELISA**

Mẫu máu ngoại vi của nhóm bệnh và nhóm đối chứng được thu 2 ml và tách huyết tương, sau đó được bảo quản tại  $-20^{\circ}\text{C}$  cho đến khi thực hiện kỹ thuật ELISA. Để xác định nồng độ CA125 trong mẫu huyết tương, kit Mucin 16/CA125 Human ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific) được chúng tôi sử dụng và thực hiện quy trình thí nghiệm theo hướng dẫn cụ thể của kit.

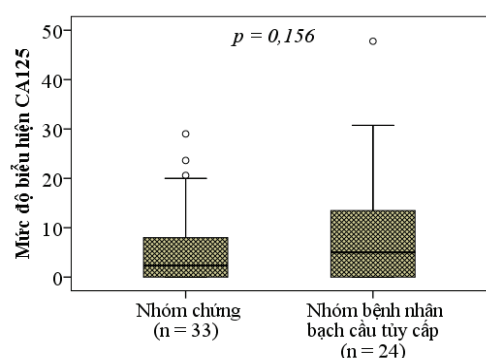
### **Phương pháp thống kê**

Số liệu được nhập và quản lý bằng Excel 2010 và được phân tích bằng phần mềm SPSS v.19. Kiểm định sự khác biệt giữa các biến định lượng phân bố không chuẩn bằng phương pháp kiểm định Mann-Whitney U test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong các phân tích so sánh khi giá trị  $p < 0,05$ .

## **Kết quả**

### **Nồng độ CA125 ở bệnh nhân bạch cầu tủy cấp**

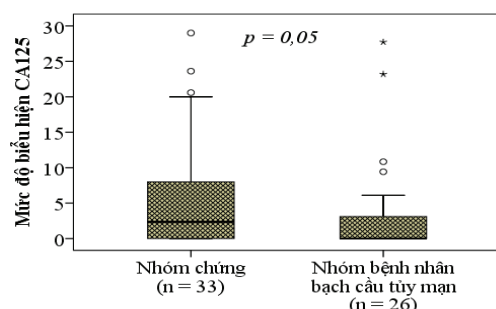
Nồng độ CA125 ở nhóm đối chứng có giá trị trung bình là 5,74 U/ml (0-29), trong đó ở 24 bệnh nhân nhóm bạch cầu tủy cấp, nồng độ CA125 trung bình là 9,722 U/ml (0-47,77). Mặc dù nồng độ trung bình ở nhóm bệnh nhân cao hơn nhóm chứng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,156$ ) (hình 1).



Hình 1. Mức độ biểu hiện của CA125 trong nhóm chứng và bệnh nhân bạch cầu tủy cấp.

**Nồng độ CA125 ở bệnh nhân bạch cầu tủy mạn**

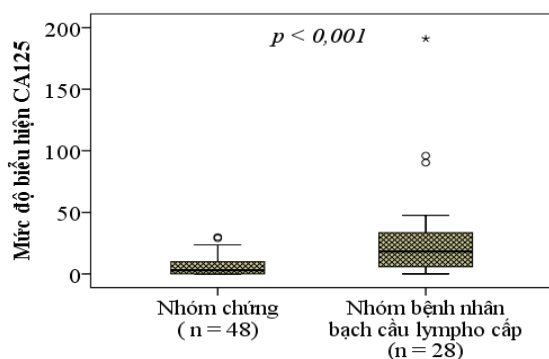
Nồng độ trung bình của CA125 trong các bệnh nhân thuộc nhóm bạch cầu tủy mạn là 3,25 U/ml (0-27,73). Kết quả phân tích cho thấy nồng độ CA125 cao hơn ở nhóm chứng với khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,05$ ) (hình 2).



Hình 2. Mức độ biểu hiện của CA125 trong nhóm chứng và bệnh nhân bạch cầu tủy mạn.

**Mức độ biểu hiện của CA125 trong bệnh bạch cầu lympho cấp**

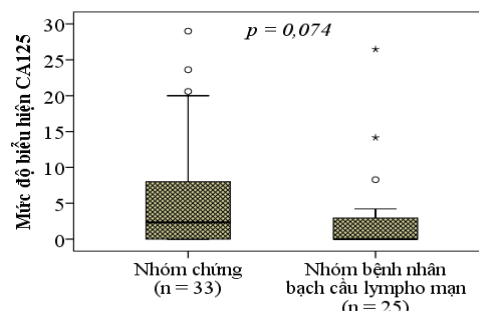
Nồng độ CA125 trung bình ở nhóm chứng là 6,61 U/ml (0-30), trong khi ở những người mắc bạch cầu lympho cấp tính là 29,16 U/ml (0-190,99). Kết quả phân tích cho thấy nồng độ CA125 ở người mắc bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những người khỏe mạnh ( $p<0,0001$ ) (hình 3).



Hình 3. Mức độ biểu hiện CA125 ở nhóm chứng và nhóm bệnh nhân bạch cầu lympho cấp.

**Nồng độ CA125 ở bệnh nhân bạch cầu lympho mạn**

Nồng độ trung bình của CA125 trong 25 bệnh nhân là 2,608 U/ml (0-26,46). Kết quả cho thấy rằng, mức độ CA125 ở nhóm chứng cao hơn so với bệnh nhân mắc lympho mạn nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,074$ ) (hình 4).



Hình 4. Mức độ biểu hiện của CA125 trong nhóm chứng và bệnh nhân bạch cầu lympho mạn.

**Bàn luận**

Bệnh bạch cầu lympho cấp xảy ra thường xuyên ở trẻ em, trong khi các bệnh khác phổ biến hơn ở người lớn. Bệnh nhân sẽ tăng khả năng sống sót sau 5 năm nếu được phát hiện và điều trị kịp thời [15]. Vì vậy, nghiên cứu phát hiện các biomarker đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng cũng như điều trị ở bệnh nhân ung thư bạch cầu. Hiện nay, các chỉ thị sinh học trong các bệnh huyết học đã và đang được nghiên cứu. Kháng nguyên CD44 có chức năng điều hòa sự hoạt động cũng như di trú của các tế bào lympho và các đại thực bào. CD44 được chứng minh tăng cao trong huyết thanh ở bệnh nhân mắc ung thư máu cấp tính [16]. Những bệnh nhân mắc bạch cầu lympho mạn tính lại có sự biểu hiện bất thường của Ox40, đây là marker có vai trò giúp các tế bào T luôn duy trì các đáp ứng miễn dịch. Ở những bệnh nhân này, nồng độ Ox40 trong huyết thanh cao hơn so với những người khỏe mạnh và không có bất cứ trường hợp nào âm tính [17].

CA125 là một marker sinh học quan trọng trong nhiều bệnh ung thư. Nhiều nghiên cứu gần đây trong các bệnh huyết học đã và đang chỉ ra vai trò của CA125. Nghiên cứu của Bairey và cộng sự về mức độ của CA125 trong huyết thanh ở những bệnh nhân bạch cầu lympho mạn cho thấy rằng, mức độ trung bình của CA125 trong huyết thanh của các bệnh nhân là 16,3 U/ml (giá trị bình thường <math>< 35</math> U/ml). Kết quả này chỉ ra rằng những bệnh nhân bạch cầu lympho mạn tính có nồng độ CA125 ở trong mức bình thường [15]. Một nghiên cứu khác trên 14 bệnh nhân bạch cầu lympho mạn cũng cho thấy nồng độ CA125 không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm khỏe mạnh [7]. Tương tự như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biểu hiện của CA125 trong những bệnh nhân mắc CLL biểu hiện ở mức

bình thường và không có sự khác biệt so với những người khỏe mạnh.

Nghiên cứu đánh giá mức độ CA125 trên nhóm trẻ mắc bạch cầu lympho cấp tính và bệnh lymphoma nhận thấy ở những đứa trẻ mắc ung thư máu có nồng độ tăng cao hơn so với những đứa trẻ khỏe mạnh [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy nồng độ CA125 ở nhóm bị bệnh cao hơn so với những người không mắc bệnh, đồng thời có 6/25 bệnh nhân (24%) có CA125 ở mức cao >35 U/ml và có 5 bệnh nhân là nữ. Nghiên cứu của Camera và cộng sự chỉ ra rằng 3 trong số 19 trường hợp mắc ALL có biểu hiện CA125 tăng cao [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy hầu hết các bệnh nhân có biểu hiện CA125 ở mức bình thường (<35 U/ml) và chỉ có duy nhất một bệnh nhân có mức biểu hiện CA125 cao hơn bình thường. Nghiên cứu của Dilek và cộng sự trên 12 bệnh nhân CML chỉ ra rằng không có bệnh nhân nào có biểu hiện tăng CA125 [14]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng hầu hết các bệnh nhân không biểu hiện CA125, 6/26 trường hợp (23%) có biểu hiện CA125 nhưng ở mức bình thường, tuy nhiên có sự khác biệt giữa bệnh nhân và người khỏe mạnh.

### Kết luận

Những bệnh nhân bạch cầu lympho cấp có nồng độ CA125 tăng cao so với những người khỏe mạnh, tuy nhiên nồng độ CA125 không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân bạch cầu lympho mạn tính, bạch cầu tủy cấp so với nhóm người khỏe mạnh. Những bệnh nhân bạch cầu tủy mạn có nồng độ CA125 thấp hơn so với những người khỏe mạnh. Do đó, CA125 có thể là một marker tiềm năng đối với bệnh bạch cầu lympho cấp.

### LỜI CẢM ƠN

Công trình này được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí từ Dự án KC.10.DA06/16-20 thuộc Chương trình KC.10/16-20 “Nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ tiên tiến phục vụ bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng”. Các tác giả xin trân trọng cảm ơn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] F. Bray, et al. (2018), “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”, *CA Cancer J. Clin.*, **68(6)**, pp.394-424.

[2] B.J.Bain (2013), *Brenner’s Encyclopedia of Genetics*, 2nd ed.

[3] I. De Kouchkovsky, M. Abdul-Hay (2016), “Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update”, *Blood Cancer J.*, **6(7)**, pp.e441.

[4] M. Onciu (2009), “Acute lymphoblastic leukemia”, *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, **23(4)**, pp.655-674.

[5] N. Shanmuganathan, et al. (2017), “Treatment of chronic myeloid leukemia: assessing risk, monitoring response, and optimizing outcome”, *Leuk. Lymphoma*, **58(12)**, pp.2799-2810.

[6] M. Hahn, et al. (2018), “Aberrant splicing of the tumor suppressor CYLD promotes the development of chronic lymphocytic leukemia via sustained NF-kappaB signaling”, *Leukemia*, **32(1)**, pp.72-82.

[7] N. Scholler, N. Urban (2007), “CA125 in ovarian cancer”, *Biomark. Med.*, **1(4)**, pp.513-523.

[8] A.W. Amitava Dasgupta (2014), *Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control*, pp.1-504.

[9] R. Salgia, et al. (2001), “Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer”, *Anticancer Res.*, **21(2B)**, pp.1241-1246.

[10] D.P. Bender, et al. (2003), “Serum CA125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **189(1)**, pp.113-117.

[11] O. Bairey, M. Shaklai (2005), “Serum CA125 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia”, *Clin. Lab. Haematol.*, **27(1)**, pp.57-60.

[12] D. Birgen, et al. (2005), “Serum CA125 levels in children with acute leukemia and lymphoma”, *Leuk. Lymphoma*, **46(8)**, pp.1177-1181.

[13] A. Camera, et al. (2000), “Increased CA125 serum levels in patients with advanced acute leukemia with serosal involvement”, *Cancer*, **88(1)**, pp.75-78.

[14] I. Dilek, et al. (2005), “CA125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies”, *Clin. Lab. Haematol.*, **27(1)**, pp.51-55.

[15] A.S. Davis, et al. (2014), “Leukemia: an overview for primary care”, *Am. Fam. Physician.*, **89(9)**, pp.731-738.

[16] Akira Yokota, Genichiro Ishii, Yoshiki Sugaya, Miki Nishimura, Yasushi Saito, Kenichi Harigaya (1999), “Potential use of serum CD44 as an indicator of tumour progression in acute leukemia”, *Hematol. Oncol.*, **17(4)**, pp.161-168.

[17] L. Taylor, H. Schwarz (2001), “Identification of a soluble OX40 isoform: development of a specific and quantitative immunoassay”, *J. Immunol. Methods*, **255(1-2)**, pp.67-72.