

Nghiên cứu giá trị chẩn đoán và mối liên quan với các yếu tố tiên lượng của nồng độ EBV-DNA huyết thanh trong ung thư vòm

Ngô Trần Thúy Vi¹, Phạm Nguyên Tường^{2*}

(1) Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Quân y 175

(2) Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Bước đầu nghiên cứu vai trò chẩn đoán và tiên lượng của nồng độ EBV-DNA huyết thanh trong ung thư vòm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện trên 39 bệnh nhân ung thư vòm, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2021 đến tháng 7/2022. Tất cả bệnh nhân được đánh giá nồng độ EBV-DNA huyết thanh bằng phương pháp Realtime-PCR trước và sau điều trị 1 tháng, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sau 3 tháng. Điểm cut-off về nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị là 1500 copies/ml, sau điều trị là 0 copies/ml. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $46,6 \pm 15,4$ tuổi. Tỷ lệ các bệnh nhân ở giai đoạn IV, III lần lượt là 38,5%, 35,9%. Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị cao hơn so với nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị với $p < 0,001$: $16888,6 \pm 20037,8$ copies/ml (0 - 97500 copies/ml) và $490,3 \pm 1785,6$ copies/ml (0 - 10700 copies/ml). Có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn u, hạch, di căn và giai đoạn bệnh chung và kết quả điều trị: Bệnh nhân phát hiện ở giai đoạn bệnh càng muộn có nồng độ EBV-DNA huyết thanh càng cao. Bệnh nhân có EBV-DNA huyết thanh âm tính sau điều trị đáp ứng bệnh tại u, hạch và đáp ứng bệnh chung tốt hơn so với bệnh nhân còn phát hiện EBV-DNA huyết thanh sau điều trị. **Kết luận:** Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị có giá trị trong việc chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi bệnh nhân ung thư vòm. Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị góp phần phản ánh tình trạng bệnh trong khi nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị là một yếu tố tiên đoán sớm đáp ứng điều trị.

Từ khóa: ung thư vòm, EBV-DNA, tiên lượng.

Study of diagnostic value and the relation with prognostic factors of serum EBV-DNA level in nasopharyngeal carcinoma

Ngo Tran Thuy Vi¹, Pham Nguyen Tuong^{2*}

(1) Oncology Centre, Militaty Hospital 175

(2) Oncology Centre, Hue Central Hospital

Abstract

Objective: Initially study of diagnostic and prognostic role of serum EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma. **Materials and methods:** Studied in 39 nasopharyngeal carcinomas, treated at Hue Central Hospital and Danang Oncology Hospital from 01/2021 to 07/2022. All patients were evaluated serum EBV-DNA by Realtime-PCR before and 1 month post-treatment, evaluated response by RECIST 1.1 criteria 3 months post-treatment. Cut-off score of serum EBV-DNA pre-treatment was 1500 copies/ml, and post-treatment was 0 copy/ml. **Results:** Mean age was 46.6 ± 15.4 . Rate of stage IV, III were 38.5% and 35.9% respectively. Levels of serum EBV-DNA pre-treatment was higher than post-treatment, $p < 0.001$: 16888.6 ± 20037.8 copies/ml (0 - 97500 copies/ml) and 490.3 ± 1785.6 copies/ml (0 - 10700 copies/ml). There was relation between serum EBV-DNA and stages of tumor, lymph nodes, metastasis, clinical stages and treatment outcomes: The later stage at diagnosis was, the higher serum EBV-DNA levels. Patients with negative post-treatment serum EBV-DNA obtained better tumor, lymph node response than positive post-treatment serum EBV-DNA patients. **Conclusions:** Pre- and post-treatment serum EBV-DNA level was a value in diagnosis, prognosis and following-up to nasopharyngeal carcinomas. Level of the pre-treatment serum EBV-DNA took a part in cancer status, while the post-treatment serum EBV-DNA was an early prognostic factor of treatment response.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, EBV-DNA, prognosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm là một bệnh có sự phân bố rõ rệt theo vùng địa lý, liên quan đến nhiều yếu tố bao gồm di truyền, chủng tộc và đặc biệt là vai trò bệnh sinh của virus Epstein-Barr. Dựa trên mối liên quan chặt chẽ giữa virus Epstein-Barr với ung thư vòm, các xét nghiệm huyết thanh như phát hiện kháng thể IgA hay kháng nguyên vỏ virus đã được sử dụng để phát hiện bệnh từ năm 1970 [2]. Tuy nhiên, với độ nhạy và độ đặc hiệu lên đến 97,1% và 98,6%, xét nghiệm định lượng nồng độ EBV-DNA đã nhanh chóng được chấp nhận và ưu tiên sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu và quản lý bệnh nhân ung thư vòm [3].

Điều trị ung thư vòm hiện nay chủ yếu là xạ trị. Với những tiến bộ của kỹ thuật xạ trị cùng với việc kết hợp đa phương thức, hiệu quả kiểm soát bệnh được cải thiện đáng kể; tuy vậy vẫn còn 15% trường hợp thất bại điều trị mà đây chính là nguyên nhân dẫn đến tình trạng tái phát tại chỗ và di căn xa [17]. Việc đánh giá sau điều trị, phát hiện tái phát, di căn chủ yếu được thực hiện bằng chụp cộng hưởng từ; thực tế là kỹ thuật này chỉ hiệu quả ở những tổn thương trên 5mm do đó có thể làm trì hoãn thời gian phát hiện tổn thương. Vì vậy việc theo dõi bệnh nhân ung thư vòm đòi hỏi một dấu ấn sinh học giúp phát hiện sớm tổn thương hoặc phân tầng bệnh nhân để đưa ra chỉ định theo dõi tích cực hơn ở những đối tượng nguy cơ cao. Xuất phát từ nhu cầu trên, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện và phát hiện rằng EBV-DNA huyết thanh dương tính hoặc ở nồng độ cao sau điều trị liên quan đến những tổn thương tồn dư không phát hiện trên lâm sàng. Do vậy, việc sử dụng nồng độ EBV-DNA huyết thanh trở nên phổ biến trong tầm soát, chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh tại nhiều quốc gia trên thế giới.

Mục tiêu của nghiên cứu này là xác định vai trò của nồng độ EBV-DNA huyết thanh trong chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân ung thư vòm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu mô tả tiến cứu các trường hợp ung thư vòm được định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2021 đến tháng 7/2022. Những trường hợp bệnh nhân ung thư vòm tái phát, mắc ung thư thứ hai hoặc đang sử dụng thuốc kháng virus được loại ra khỏi nghiên cứu. Có tổng cộng 39 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh được nhận vào nghiên cứu.

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu được thực hiện một quy trình chung, bao gồm: khai thác các thông tin hành chính, tiền sử, đánh giá tổng trạng, khám lâm sàng và ghi nhận các triệu chứng, nội soi tai mũi họng và sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học tại u vòm, chụp cộng hưởng từ vòm, chụp cắt lớp vi tính cổ, sọ, ngực, bụng, chụp xạ hình xương, các xét nghiệm huyết học và sinh hóa cơ bản và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh.

Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn bệnh theo phân loại AJCC 8th và được chỉ định điều trị bệnh theo phác đồ của Bộ Y tế. Sau khi hoàn thành điều trị 1 tháng, bệnh nhân được định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh. Để đánh giá kết quả điều trị, sau 3 tháng, chúng tôi tiến hành chụp cộng hưởng từ vòm và đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với một số yếu tố tiên lượng bao gồm kích thước u, tình trạng hạch cổ, tình trạng di căn, giai đoạn bệnh cũng như đáp ứng điều trị. Để tìm hiểu mối liên quan này, chúng tôi tiến hành chia bệnh nhân thành 2 nhóm dựa trên nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giá trị cut-off là 1500 copies/ml trước điều trị và 0 copies/ml sau điều trị.

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả của các biến định lượng được trình bày bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn. Kiểm định mẫu bắt cặp cho nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị: dùng phép kiểm định Paired-Sample T Test nếu biến định lượng phân phối chuẩn và phép kiểm định Wilcoxon nếu biến định lượng phân phối không chuẩn. Kiểm định độc lập (mối liên quan) cho hai biến số định tính: kiểm định tỷ lệ ở hai nhóm độc lập, dùng phép kiểm Chi - square. Bảng 2x2 không có ô nào có giá trị mong đợi < 5, bảng lớn hơn 2x2 có tất cả các ô có giá trị mong đợi > 1 và ≤ 20% số ô có giá trị kỳ vọng < 5. Trường hợp không thoả mãn điều kiện trên thì sử dụng kiểm định chính xác Fisher để thay thế. So sánh trung bình biến số định lượng giữa hai nhóm: dùng phép kiểm định t hai mẫu độc lập. So sánh trung bình biến số định lượng giữa ba nhóm trở lên: dùng phép kiểm định One - way ANOVA. Trước đó các biến định lượng này được kiểm tra phân phối chuẩn hay phân phối không chuẩn, nếu phân phối không chuẩn thì thay vì các kiểm định trên, sử dụng kiểm định Mann - Whitney cho so sánh hai trung bình và kiểm định Kruskal - Wallis cho so sánh từ ba trung bình trở lên. Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $46,6 \pm 15,4$, tuổi dao động từ 19 - 76. Nhóm bệnh nhân từ 40-59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (43,6%). Bệnh nhân là nam giới chiếm tỷ lệ 74,4%, gấp 2,9 lần so với nữ giới.

Bảng 1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn		Số lượng bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
U	T1	6	15,4
	T2	16	41,0
	T3	11	28,2
	T4	6	15,4
Hạch	N0	6	15,4
	N1	11	28,2
	N2	13	33,3
	N3	9	24,1
Di căn	M0	37	94,9
	M1	2	5,1
Giai đoạn bệnh	I	2	5,1
	II	8	20,5
	III	14	35,9
	IV	15	38,5

Phần lớn bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn T2, T3. Đa số bệnh nhân khi chẩn đoán đã có di căn hạch. 2 bệnh nhân có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán, chiếm tỷ lệ 5,1%.

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn u

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)	Giai đoạn T				p
	T1	T2	T3	T4	
< 1500	3	1	0	0	0,012
	75%	25%	0%	0%	
> 1500	2	13	9	6	0,097
	6,7%	43,3%	30,0%	20%	
Nồng độ trung bình	14441,0 $\pm 18615,9$	14534,6 $\pm 14436,0$	14865,0 $\pm 8265,5$	41530,0 $\pm 32704,0$	

Bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trên 1500 copies/ml có tỷ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn T2 trở lên cao hơn so với bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh dưới 1500 copies/ml.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn hạch

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)	Giai đoạn N				p
	N0	N1	N2	N3	
< 1500	50%	50%	0%	0%	0,017
	6,7%	23,3%	40,0%	30,0%	
Nồng độ trung bình	7711,5 $\pm 11483,9$	13182,1 $\pm 14815,5$	17713,3 $\pm 13473,7$	32956,8 $\pm 29348,1$	0,049
	OR	1	14		

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị trung bình tăng dần theo giai đoạn hạch vùng. Khi bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị trên 1500 copies/ml thì nguy cơ di căn hạch vùng của bệnh nhân tăng lên 14 lần so với bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh dưới 1500 copies/ml ($p < 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với tình trạng di căn xa

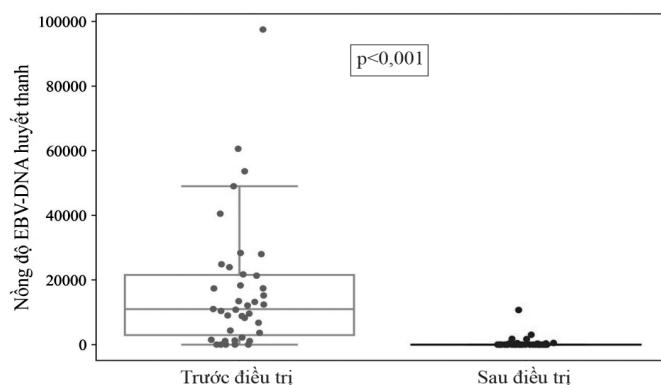
Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)	Tình trạng di căn		p
	Không	Có	
< 1500	100%	0%	
> 1500	93,3%	6,7%	1
Nồng độ trung bình	$16661,1 \pm 15248,6$	$62750,0 \pm 49143,9$	0,048

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình cao hơn ở nhóm bệnh nhân có di căn xa.

Bảng 5. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn bệnh

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)	Giai đoạn bệnh TNM				p
	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III	Giai đoạn IV	
< 1500	25%	75%	0%	0%	
> 1500	0%	13,3%	36,7%	50,0%	0,002
Nồng độ trung bình	$1100,0 \pm 0$	$6072,1 \pm 6306,8$	$12614,5 \pm 7022,9$	$31752,7 \pm 24663,8$	0,001

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước điều trị tăng dần theo giai đoạn bệnh.

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị**Biểu đồ 1.** Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước điều trị là $16888,6 \pm 20037,8$ copies/ml (0 - 97500 copies/ml) cao rõ rệt so với sau điều trị là $490,3 \pm 1785,6$ copies/ml (0 - 10700 copies/ml) với $p < 0,001$.

Bảng 6. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với kết quả điều trị

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)	Kết quả điều trị				p
	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng bán phần	Bệnh ổn định	Tiến triển	
Sau điều trị	> 0	22,2%	66,7%	0%	11,1%
	Không phát hiện	92%	8%	0%	0% < 0,001
	Nồng độ trung bình	$192,7 \pm 692,1$	$1576,4 \pm 3691,1$	0	$1690,0 \pm 0$ < 0,001

Sau điều trị, những bệnh nhân không phát hiện EBV-DNA huyết thanh có tỷ lệ đáp ứng tốt hơn bệnh nhân còn phát hiện EBV-DNA huyết thanh.

Bảng 7. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với mức độ đáp ứng tại u vòm trên chẩn đoán hình ảnh

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)		Mức độ đáp ứng về u nguyên phát				p
		Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Ổn định	Tiến triển	
Trước điều trị	< 1500	4 100%	0 0%	0 0%	0 0%	1
	> 1500	26 86,7%	4 14,3%	0 0%	0 0%	
	Nồng độ trung bình	15752,5 ± 14215,2	4659,8 ± 38386,8	0	0	0,048
Sau điều trị	> 0	5 55,6%	4 44,4%	0 0%	0 0%	0,003
	Không phát hiện	25 100%	0 0%	0 0%	0 0%	
	Nồng độ trung bình	203,8 ± 636,4	3252,0 ± 5007,8	0	0	0,002

Bảng 8. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với mức độ đáp ứng tại hạch trên chẩn đoán hình ảnh

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh (copies/ml)		Mức độ đáp ứng về tình trạng hạch				p
		Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Không thay đổi	Tiến triển	
Trước điều trị	< 1500	2 100%	0 0%	0 0%	0 0%	1
	> 1500	21 75,0%	6 21,4%	0 0%	1 3,6%	
	Nồng độ trung bình	20203,9 ± 23230,6	25353,3 ± 10089,5	-	11000,0 ± 0	0,139
Sau điều trị	> 0	4 44,4%	4 44,4%	0 0%	1 11,1%	0,014
	Không phát hiện	19 90,5%	2 9,5%	0 0%	0 0%	
	Nồng độ trung bình	688,0 ± 2297,4	267,8 ± 217,2	-	1690,0 ± 0	0,021

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận độ tuổi mắc bệnh trung bình là $46,6 \pm 15,4$ tuổi, với phần lớn bệnh nhân trong độ tuổi từ 40 - 59 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 2,9/1. Có thể thấy ung thư vòm có xu hướng gấp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ dao động từ 2/1 đến 3/1. Sự chênh lệch này có thể do các yếu tố môi trường như hút thuốc lá, uống rượu hay thường xuyên tiếp xúc trong môi trường nhiều khói, bụi, hóa chất mà các yếu tố này phần lớn gấp ở nam giới [5].

Đánh giá giai đoạn là một bước quan trọng trong chẩn đoán bệnh nhân ung thư vòm, là một yếu tố quan trọng trong việc chỉ định phương thức điều trị

cũng như tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu này tỷ lệ ghi nhận các giai đoạn IV, III, II, I lần lượt là 38,5%, 35,9%, 20,5% và 5,1%. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu của tác giả Li (2021), tác giả Zhao (2015) với bệnh nhân ở giai đoạn III-IV chiếm tỷ lệ lần lượt là 84,2% và 81% [11], [18].

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với tình trạng u nguyên phát

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị với mức độ xâm lấn của khối u và giai đoạn u (T) ($p < 0,01$). Phân tích hồi quy logistic cho thấy ở những bệnh nhân có nồng

độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị trên 1500 copies/ml thì nguy cơ khối u vòm xâm lấn tăng lên gấp 42 lần so với nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh dưới 1500 copies/ml ($p < 0,01$). Khi quan sát mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị với các mức độ xâm lấn một cách cụ thể hơn, đánh giá chính xác cơ quan xâm lấn để phân giai đoạn khối u (T), chúng tôi nhận ở những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh dưới 1500 copies/ml đều được phát hiện bệnh ở giai đoạn T1-2, trong khi đó bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị trên 1500 copies/ml đa số đều phát hiện bệnh từ giai đoạn T2 trở lên ($p < 0,01$). Như vậy, có thể nói nồng độ EBV-DNA huyết thanh tăng dần theo giai đoạn của ung nguyên phát. Nghiên cứu của Phạm Huy Tân (2018) cho thấy những bệnh nhân khối u ở giai đoạn T2, T3, T4 có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình cao hơn những bệnh nhân ở giai đoạn T1 ($p < 0,05$) [19]. Nghiên cứu của Lin (2007) và Zhao (2015) cũng chỉ ra những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị tăng dần theo giai đoạn ung nguyên phát ($p < 0,001$) [13], [18].

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với tình trạng hạch

Những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị trên 1500 copies/ml có nguy cơ xuất hiện hạch cổ gấp 14 lần so với bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị dưới 1500 copies/ml ($p < 0,05$). Nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị với các giai đoạn hạch vùng (N). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước điều trị tăng dần theo giai đoạn hạch vùng từ N0 ($7711,5 \pm 11483,9$ copies/ml), N1 ($13182,1 \pm 14815,5$ copies/ml), N2 ($17713,3 \pm 13473,7$ copies/ml) đến N3 ($32956,8 \pm 29348,1$ copies/ml) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả này của chúng tôi tương tự với các kết quả của các nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Zhao (2015) cho thấy mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị với giai đoạn của hạch vùng ($p < 0,001$) hay nghiên cứu của Hou (2011) cũng cho kết quả tương tự ($p < 0,05$) [7], [18].

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với tình trạng di căn xa

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình ở những bệnh nhân có di căn xa là $62750,0 \pm 49143,9$ copies/ml, cao hơn rõ rệt so với những bệnh nhân không có di căn xa ($16661,1 \pm 15248,6$ copies/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này của chúng

tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Zhao (2015) với nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị ở bệnh nhân có di căn là 12200 copies/ml cao hơn nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị ở những bệnh nhân không có di căn (1000 copies/ml) với $p < 0,001$ [18].

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn bệnh

Những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị trên 1500 copies/ml có tỷ lệ bệnh ở giai đoạn III-IV nhiều hơn trong khi đó những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị dưới 1500 copies/ml đa số phát hiện bệnh ở giai đoạn bệnh I, II ($p < 0,01$). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước điều trị tăng theo giai đoạn bệnh, từ 1100,0 copies/ml ở giai đoạn I, tăng lên $6072,1 \pm 6306,8$ copies/ml ở giai đoạn II, đến $12614,5 \pm 7022,9$ copies/ml ở giai đoạn III và cao nhất đạt $31752,7 \pm 24663,8$ copies/ml ở bệnh nhân giai đoạn IV ($p < 0,001$).

So sánh với các tác giả Zhao (Trung Quốc - 2015), Peng (Trung Quốc - 2016), Lee (Hồng Kông - 2017), Lerbutsayanukul (Thái Lan-2018), kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng khi nồng độ EBV-DNA huyết thanh tăng lên theo giai đoạn bệnh TNM. Như vậy có thể nói nồng độ EBV-DNA huyết thanh là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho việc tiên lượng bệnh nhân ung thư vòm. Các tác giả đều khẳng định vai trò của nồng độ EBV-DNA huyết thanh trong đánh giá giai đoạn bệnh, liên quan với giai đoạn của ung nguyên phát, tình trạng hạch vùng, di căn xa và giai đoạn bệnh chung [9], [10], [14], [18]. Tuy nhiên, nếu so sánh về nồng độ trung bình, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, đây là điểm khác biệt và cần nhiều công trình nghiên cứu rộng hơn để có thể so sánh nồng độ EBV-DNA huyết thanh giữa các quần thể khác nhau.

Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với mô bệnh học

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, ung thư biểu mô vòm được chia thành 3 type mô bệnh học: ung thư biểu mô vảy sừng hóa (WHO I), ung thư biểu mô vảy không sừng hóa (được chia thành ung thư biểu mô vảy không sừng hóa biệt hóa tốt – WHO II và ung thư biểu mô không sừng hóa không biệt hóa – WHO III) và ung thư biểu mô vảy dạng đáy. Ung thư biểu mô sừng hóa thường gặp ở các vùng có tỷ lệ lưu hành bệnh thấp trong đó ung thư biểu mô không sừng hóa chiếm phần lớn các trường hợp ở vùng dịch tễ của bệnh và có liên quan với nhiễm Epstein-Barr Virus [5]. Năm 2018, nghiên cứu của

Peng chỉ ra có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mô bệnh học giữa nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh dương tính và âm tính ($p < 0,05$) [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào có mô bệnh học type I, có 66,7% bệnh nhân ung thư biểu mô vảy sừng hóa và 33,3% ung thư biểu mô không biệt hóa. Đồng thời, chúng tôi không quan sát thấy sự khác nhau có ý nghĩa giữa các type mô bệnh học với nồng độ EBV-DNA huyết thanh ($p > 0,05$). Điều này có thể là do sự khác biệt về cỡ mẫu nhỏ, trong nghiên cứu chúng tôi chỉ bao gồm các trường hợp có mô bệnh học type II và III, đều là những type mô bệnh học liên quan đến Epstein-Barr Virus.

Đánh giá vai trò của nồng độ EBV-DNA huyết thanh trong theo dõi bệnh nhân ung thư vòm

Xét về nồng độ EBV-DNA huyết thanh, trước điều trị giá trị trung bình là $16888,6 \pm 20037,8$ copies/ml, sau điều trị là $490,3 \pm 1785,6$ copies/ml, có sự giảm rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Như vậy, có thể thấy nồng độ EBV-DNA huyết thanh ở bệnh nhân ung thư vòm giảm đáng kể sau điều trị, gợi ý nồng độ EBV-DNA huyết thanh phản ánh tình trạng khối u, phù hợp với giả thuyết EBV-DNA có nguồn gốc từ tế bào khối u ở bệnh nhân ung thư vòm [8].

Mỗi liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị với kết quả điều trị đã được chứng minh trong các nghiên cứu trước đây, chỉ ra những bệnh nhân còn phát hiện EBV-DNA trong huyết thanh có tiên lượng xấu hơn những bệnh nhân không phát hiện EBV-DNA thể hiện qua tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong cũng như thời gian sống thêm bệnh không tái phát và thời gian sống thêm toàn bộ [15], [16], [18]. Thời gian định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị khác nhau giữa các nghiên cứu, từ 1 tuần đến 3 tháng sau kết thúc điều trị và không có sự khác nhau về kết quả giữa các thời điểm định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh [1], [15].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ ra có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị với mức độ đáp ứng tại u và tại hạch cổ trên chẩn đoán hình ảnh. Những bệnh nhân không phát hiện EBV-DNA huyết thanh sau điều trị có tỷ lệ đáp ứng u vòm cao hơn so với bệnh nhân còn phát hiện EBV-DNA huyết thanh ($p < 0,01$). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình sau điều trị ở nhóm bệnh nhân đáp ứng thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng ($p < 0,01$). Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hạch cổ cao hơn ở nhóm không phát hiện EBV-DNA sau điều trị so với nhóm bệnh nhân phát hiện EBV-DNA sau điều trị ($p < 0,05$). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình sau điều trị ở nhóm bệnh nhân đáp

ứng hạch cổ thấp hơn so với nhóm bệnh nhân có hạch cổ tiến triển ($p < 0,05$). Như vậy có thể thấy, ở những bệnh nhân sau điều trị còn tồn thương tồn dư thì có nồng độ EBV-DNA huyết thanh cao hơn so với bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, hay nói cách khác, sự sụt giảm nồng độ EBV-DNA huyết thanh phản ánh sự giảm tải của khối u và hạch cổ sau điều trị.

Nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị với mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Những bệnh nhân còn phát hiện nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn và tỷ lệ thất bại điều trị cao hơn nhóm bệnh nhân không phát hiện nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị ($p < 0,001$). Những bệnh nhân đáp ứng với điều trị thì có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình thấp hơn so với bệnh nhân không đáp ứng ($p < 0,01$). Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp phát hiện EBV-DNA huyết thanh sau điều trị có bệnh tiến triển di căn xa sau 2 tháng theo dõi gợi ý việc EBV-DNA dương tính sau điều trị có thể xuất phát từ các tế bào di căn không phát hiện được trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu của Chan, tại thời điểm 6 tuần sau kết thúc điều trị, 93% bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết thanh dưới 500 copies/ml tương ứng với 97% bệnh nhân đáp ứng với điều trị [4]. Nghiên cứu của Lin (2004) chỉ ra sự hiện diện của EBV-DNA sau xạ trị liên quan với nguy cơ tái phát bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ [12].

Tác giả Hong R.L nghiên cứu trên 54 trường hợp ung thư vòm tái phát và di căn xa ghi nhận việc định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị giúp phát hiện 21/28 trường hợp di căn xa sớm hơn so với các phương pháp truyền thống, đồng thời EBV-DNA huyết thanh dương tính trong quá trình theo dõi bệnh góp phần phản ánh tình trạng tái phát tại hạch cổ [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị tại thời điểm 1 tháng có liên quan đến kết quả điều trị tại thời điểm 3 tháng, qua đó có thể thấy, việc theo dõi nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị có thể dự đoán sớm tồn thương tồn dư trên cận lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị có giá trị trong việc chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi bệnh nhân ung thư vòm. Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị góp phần phản ánh tình trạng bệnh trong khi nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị là một yếu tố tiên đoán sớm đáp ứng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alami I.E. et al (2022), "Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis", *Pan Afr Med J*, 41(6), pp. 2-17.
2. Chan K.C. (2014), "Plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker for nasopharyngeal carcinoma", *Chin J Cancer*, 33(12), pp. 598-603.
3. Chan K.C. et al. (2017), "Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer", *N Engl J Med*, 377(6), pp. 513-522.
4. Chan A.T. et al (2004), "Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA", *J Clin Oncol*, 22(15), pp. 3053-3060.
5. Jia W.H. and Qin H.D. (2012), "Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review", *Semin Cancer Biol*, 22(2), pp. 117-126.
6. Hong R.L. et al. (2004), "Comparison of clinical and molecular surveillance in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after primary therapy: the potential role of quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA", *Cancer*, 100(7), pp. 1429-1437.
7. Hou X. et al (2011), "Different clinical significance of pre- and post-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy", *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23(2), pp. 128-133.
8. Hsu C.L. et al (2012), "Plasma Epstein-Barr virus DNA concentration and clearance rate as novel prognostic factors for metastatic nasopharyngeal carcinoma", *Head Neck*, 34(8), pp. 1064-1070.
9. Lee V.H. et al (2017), "Prognostication of serial post-intensity-modulated radiation therapy undetectable plasma EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma", *Oncotarget*, 8(3), pp. 5292-5308.
10. Lertbutsayanukul C. et al (2018), "Optimal plasma pretreatment EBV DNA cut-off point for nasopharyngeal cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy", *Jpn J Clin Oncol*, 48(5), pp. 467-475.
11. Li W. et al (2021), "Integrating pre- and post-treatment Plasma Epstein-Barr Virus DNA levels for better prognostic prediction of Nasopharyngeal Carcinoma", *J Cancer*, 12(9), pp. 2715-2722.
12. Lin J.C. et al (2004), "Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma", *N Engl J Med*, 350(24), pp. 2461-2470.
13. Lin J.C. et al (2007), "Long-term prognostic effects of plasma epstein-barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(5), pp. 1342-1348.
14. Peng H. et al (2016), "Survival analysis of patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma according to the Epstein-Barr virus status", *Oncotarget*, 7(17), pp. 24208-24216.
15. Qu Hongling et al (2020), "Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA level for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 8128 cases", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(1), pp. 9-18.
16. Phạm Huy Tân (2018), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trong ung thư Vòm Mũi Họng, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
17. Wong K.L el al (2022), "Review of functional magnetic resonance imaging in the assessment of nasopharyngeal carcinoma treatment response", *Precision Radiation Oncology*, 6(2), pp. 177-185.
18. Zhao F.P. et al (2015), "Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma", *Oncol Lett*, 10(5), pp. 2888-2894.