

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI NỒNG ĐỘ EBV-DNA HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN III - IVA TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Văn Đăng^{1,2,✉}, Phạm Văn Thắng²

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư vòm mũi họng là bệnh ung thư thường gặp vùng đầu cổ. Bệnh có yếu tố địa lý rất rõ rệt và liên quan chặt chẽ với virus Epstein Barr. Nghiên cứu cắt ngang trên 118 người bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVA từ tháng 06/2023 đến tháng 06/2024 tại Bệnh viện K nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan nồng độ EBV-DNA huyết thanh. Xuất hiện hạch cổ là triệu chứng hay gặp nhất, chiếm 61,8%. Trên cộng hưởng từ, xâm lấn nền sọ, cột sống cổ, khoang cạnh mũi chiếm tỉ lệ cao nhất với 59,3%. Khối u T3 hay gặp nhất với 34,7%; di căn hạch N2 hay gặp nhất với 56,8%. Tỉ lệ giai đoạn III, IVA lần lượt là 57,6% và 42,4%. Có 91% bệnh nhân định lượng EBV-DNA huyết thanh dương tính. Nồng độ EBV-DNA ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IVA cao hơn giai đoạn III, trong đó liên quan có ý nghĩa với mức độ di căn hạch N ($p < 0,05$).

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, nồng độ EBV-DNA huyết thanh, giai đoạn III - IVA, lâm sàng, cận lâm sàng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh phát sinh do sự biến đổi ác tính niêm mạc lớp biểu mô phủ vòm họng. Bệnh phân bố đặc thù theo tính chất địa lý, tập trung chủ yếu ở Đông Nam Á, Trung Quốc. Việt Nam nằm trong vùng có tỉ lệ mắc ung thư vòm mũi họng cao, bệnh đứng hàng thứ 7 trong các ung thư nói chung và thường gặp nhất trong các ung thư đầu cổ. Ung thư vòm mũi họng gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam/ nữ khác nhau, tùy vùng dân cư và có xu hướng thay đổi.¹

Ung thư vòm mũi họng biểu hiện bằng nhiều đặc điểm lâm sàng khác nhau. Tại thời điểm chẩn đoán, hơn 60% bệnh nhân ở giai đoạn xâm lấn tại chỗ tại vùng (giai đoạn III, IVA), tiên

lượng chung xấu. Ở giai đoạn tiến triển tại vùng, biểu hiện bệnh thường phong phú. Bệnh nhân có thể xuất hiện hạch to ở cổ, cảm giác nuốt đau, đau đầu, ù tai, khít hàm, các triệu chứng ở mắt như nhìn lác, sụp mi, nhìn đôi... Chẩn đoán ung thư vòm mũi họng dựa vào thăm khám lâm sàng, xét nghiệm nồng độ EBV-DNA huyết thanh, nội soi tai mũi họng, chẩn đoán hình ảnh như cộng hưởng từ, PET/ CT và được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Xếp loại giai đoạn trong ung thư vòm mũi họng theo AJCC phiên bản thứ 8 (2017) cũng có những điểm khác biệt so với phiên bản 7 (2010), từ đó giúp tiên lượng chính xác về bệnh và quyết định thái độ điều trị cho các bệnh nhân.²

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh là xét nghiệm quan trọng trong ung thư vòm mũi họng. Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị đã được AJCC phiên bản thứ 8 đã đưa vào như một yếu tố chẩn đoán và phân loại giai đoạn bệnh.³

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Đăng

Bệnh viện K

Email: nguyenvandang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/08/2024

Ngày được chấp nhận: 10/09/2024

Xét nghiệm này còn được chứng minh có vai trò quan trọng trong, phân tầng nguy cơ trong đánh giá giai đoạn, tiên lượng bệnh, đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi tái phát qua nhiều nghiên cứu trên thế giới.⁴ Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá cụ thể mối liên quan của nồng độ EBV-DNA với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng ở giai đoạn III - IVA.

Tại Bệnh viện K, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mối liên quan nồng độ EBV-DNA huyết thanh với bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IVA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm 118 người bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVA được điều trị tại Bệnh viện K, thời gian từ tháng 06/2023 đến tháng 06/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô không biệt hóa vòm mũi họng giai đoạn III - IVA (theo AJCC phiên bản 8); chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG \leq 2.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có hai ung thư đồng thời; đang mắc bệnh phổi hợp nặng khác; không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện. Chọn tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu. Tổng cộng có 118 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

- Bước 1: Lập bệnh án nghiên cứu và lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Bước 2: Bệnh nhân được thu thập các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, kết quả xét nghiệm nồng độ EBV-DNA trước điều trị theo mục tiêu nghiên cứu. Xét nghiệm định lượng EBV-DNA huyết thanh được lấy qua máu tĩnh mạch, thực hiện theo kỹ thuật Realtime PCR Tagman bằng máy Rotor – Gene Q. Độ nhạy, độ đặc hiệu của test lần lượt là 97,4% và 98,2%.⁵ Ngưỡng phát hiện EBV-DNA (ngưỡng dương tính) là 25 copies/ml.

- Bước 3: Phân tích số liệu và viết báo cáo.

Các biến số nghiên cứu

- Tuổi, giới, lí do vào viện, triệu chứng lâm sàng, đặc điểm trên cộng hưởng từ, xét nghiệm định lượng EBV-DNA trước điều trị.

- Đặc điểm về giai đoạn của bệnh, phân giai đoạn bệnh theo TNM (giai đoạn III - IVA).

Xử lý số liệu

Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê: mô tả, kiểm định, so sánh.

3. Đạo đức nghiên cứu

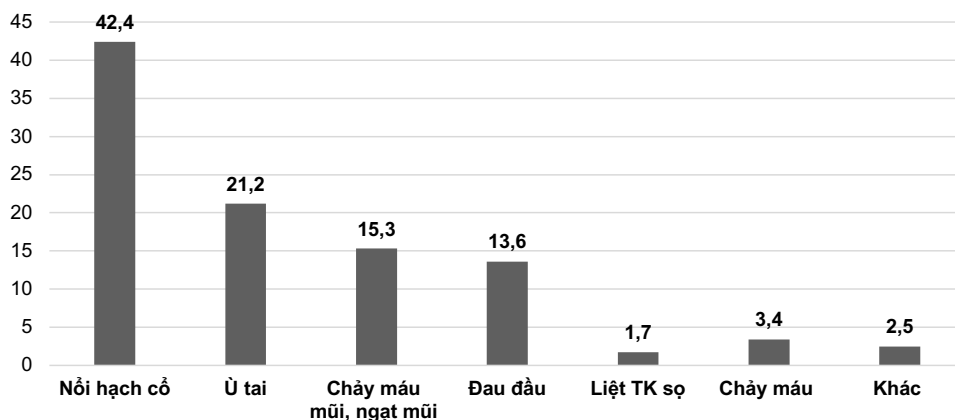
Thực hiện nghiên cứu một cách khoa học và chính xác: Nghiên cứu được thiết kế, thực hiện hợp lý, khách quan, minh bạch và có thể kiểm chứng. Kết quả nghiên cứu được công bố trung thực, đầy đủ và kịp thời. Tất cả thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 7 tuổi, cao tuổi nhất là 80, trung bình 44,5 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là \leq 40 tuổi chiếm 32 %, tiếp đến là nhóm 41 - 50 tuổi chiếm 28,8 %. Các nhóm 51 - 60 tuổi và \geq 61 tuổi chiếm lần lượt 16,8% và 16,8%

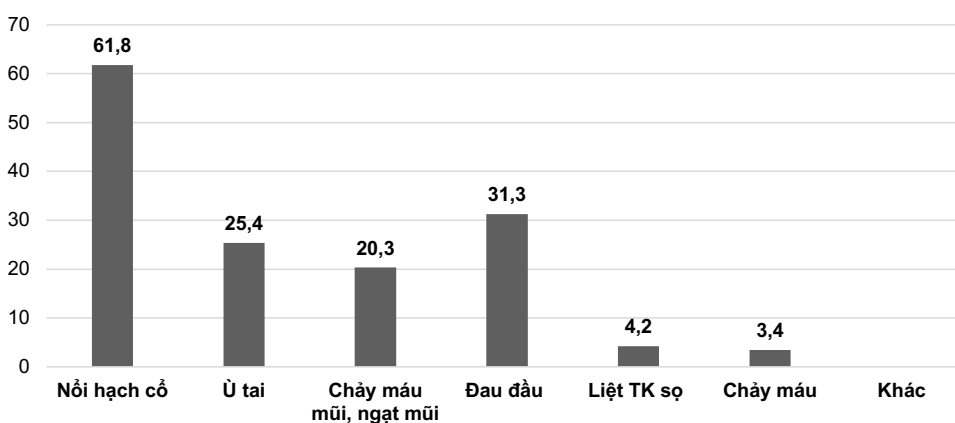
Bệnh nhân nam chiếm 65,6%, tỉ lệ nam/ nữ: 2,2/1.



Biểu đồ 1. Lí do vào viện

Nổi hạch cổ và ù tai là 2 lí do vào viện thường hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 42,4% và 21,2%. Các triệu chứng chảy máu mũi, ngạt

mũi, đau đầu, liệt thần kinh số và chảy máu ít gặp hơn.



Biểu đồ 2. Triệu chứng lâm sàng

Nổi hạch cổ và đau đầu là 2 triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 61,8% và 31,3%. Các triệu chứng ù tai, chảy máu mũi,

ngạt mũi, đau đầu, liệt thần kinh số và chảy máu ít gặp hơn.

Bảng 1. Đặc điểm khối u, hạch trên phim cộng hưởng từ

Đặc điểm xâm lấn của khối u	Số bệnh nhân (n = 118)	Tỷ lệ %
Không thấy u	4	3,4
Tại vòm/ hốc mũi/ họng miệng	18	15,3
Khoang cận hầu	63	53,4
Cơ trước sống, cơ chân bướm	57	48,3

	Số bệnh nhân (n = 118)	Tỷ lệ %
Đặc điểm xâm lấn của khối u		
Nền sọ, cột sống cổ, xoang cạnh mũi	70	59,3
Nội sọ, thần kinh sọ, hạ họng, ổ mắt, tuyến mang tai	31	26,3
Đặc điểm di căn hạch		
Không hạch cổ	3	2,5
Chỉ hạch sau hầu	5	4,2
Hạch cổ 1 bên	20	16,9
Hạch cổ 2 bên	67	56,8
Hạch cổ dưới sụn nhĩ	23	19,5

Trên cộng hưởng từ, xâm lấn nền sọ, cột sống cổ, khoang cạnh mũi chiếm tỉ lệ cao nhất với 59,3%, tiếp đó là xâm lấn khoang cận hầu với tỉ lệ 53,4%, xâm lấn cơ trước sọ, cơ chân bướm chiếm với tỉ lệ 48,3%. Xâm lấn nội sọ, thần kinh sọ, hạ họng, ổ mắt, tuyến mang tai

chiếm tỉ lệ 26,3%. Di căn hạch cổ 2 bên chiếm tỉ lệ cao nhất với 56,8%, tiếp đó là di căn hạch cổ dưới sụn nhĩ (19,5%) và di căn hạch cổ 1 bên (16,9%). Chỉ có 3 bệnh nhân không có di căn hạch cổ (chiếm 2,5%).

Bảng 2. Giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản 7 và 8

Giai đoạn	Phân loại theo phiên bản thứ 8		Phân loại theo phiên bản thứ 7		
	Số bệnh nhân (n = 118)	Tỉ lệ %	Số bệnh nhân (n = 118)	Tỉ lệ %	
T	0	1	0,8%	1	0,8%
	1	22	18,6%	22	18,6%
	2	26	22%	17	14,4%
	3	41	34,7%	12	10,2%
	4	28	23,7%	66	55,9%
N	0	3	2,5%	3	2,5%
	1	25	21,2	25	21,2
	2	67	56,8%	67	56,8%
	3	23	19,5%	23	19,5%
Giai đoạn III	68	57,6	40	33,9%	
Giai đoạn IVA	50	42,4	78	66,1%	

Theo AJCC phiên bản 8, bệnh nhân giai đoạn III chiếm 57,6%. Bệnh nhân giai đoạn T3-4 chiếm 58,6%, N2-3 là 76,3%. Tỉ lệ N0 chỉ

2,5%. Theo AJCC phiên bản 7, bệnh nhân giai đoạn III chiếm 33,9%. Bệnh nhân giai đoạn T3-4 chiếm 65,7%, N2-3 là 76,3%.

2. Nồng độ EBV-DNA và mối liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 100/118 bệnh nhân được làm xét nghiệm nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị, trong đó có 91% bệnh nhân có nồng độ ở ngưỡng phát hiện (≥ 25 copies/mL). Nồng độ huyết thanh trung bình là 7418,3 copies/mL.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ EBV- DNA huyết thanh với giai đoạn T của khối u nguyên phát

Nồng độ EBV- DNA huyết thanh (copies/mL)	Giai đoạn T (n = 100)			
	T1	T2	T3	T4
≥ 25	18 18%	22 22%	32 32%	19 19%
< 25	3 3%	0 0%	1 1%	5 5%
Trung bình	4147,05 \pm 5367,4	5484,4 \pm 9906,3	9972,2 \pm 19717	8541,6 \pm 18207,8
p	0,335			

Giá trị nồng độ EBV-DNA huyết thanh với những bệnh nhân giai đoạn T nguyên phát, với giai đoạn T càng lớn, nồng độ EBV có xu hướng càng tăng, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ EBV- DNA huyết thanh với giai đoạn N

Nồng độ EBV- DNA huyết thanh (copies/mL)	Giai đoạn N (n = 100)			
	N0	N1	N2	N3
≥ 25	2 2%	17 17%	52 52%	20 20%
< 25	1 1%	2 2%	6 6%	0 0
Trung bình	402,3 \pm 348,4	2782,0 \pm 4022,6	7702,0 \pm 15819,3	12052,25 \pm 20143,7
p	0,001			

Giá trị nồng độ EBV- DNA huyết thanh với những bệnh nhân giai đoạn N, với giai đoạn N càng lớn, nồng độ EBV càng tăng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

Nồng độ EBV- DNA huyết thanh (copies/mL)	Giai đoạn TNM (n = 100)	
	Giai đoạn III	Giai đoạn IVA
≥ 25	53 53%	38 38%
< 25	4 4%	5 5%
Trung bình	6678,8 ± 15489,2	8398,4 ± 15234,6
p	0,58	

Giá trị nồng độ EBV-DNA huyết thanh, ở các bệnh nhân giai đoạn IVA có trung bình cao hơn ở giai đoạn III, tuy vậy khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Ung thư vòm mũi họng gặp ở mọi lứa tuổi, trong đó độ tuổi mắc cao nhất từ 45 - 59 tuổi.² Trong nghiên cứu đề xuất giai đoạn bệnh ung thư vòm mũi họng cho AJCC 2017 của tác giả Pan bao gồm 1609 bệnh nhân, báo cáo trung vị tuổi là 47, từ 11 - 84 tuổi.^{3,6} Ở Đông Nam Á, ung thư vòm mũi họng có thể gặp từ tuổi 20 và chỉ đạt một đỉnh ở 50 tuổi. Trong nghiên cứu này, nhóm tuổi nhỏ hơn hoặc bằng 40 chiếm tỉ lệ cao nhất với tỉ lệ là 32%, sau đó là nhóm tuổi từ 41 - 50 tuổi chiếm tỉ lệ 28,8%. Bệnh nhân tuổi trẻ nhất là 7, cao nhất là 80, tuổi trung bình là 44,5 tuổi. Kết quả này cho thấy ở giai đoạn tiến triển, tỉ lệ bệnh nhân dưới 50 tuổi ở mức cao.

Nhìn chung, các nghiên cứu về ung thư vòm mũi họng đều cho thấy nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Tỉ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ có thể xuất phát từ thói quen hút thuốc và ăn uống không lành mạnh ở nam giới nhiều hơn nữ giới. Theo số liệu Cancer Today năm 2022, ở Việt Nam, tỉ lệ nam/ nữ là 2,78/1.^{5,7} Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nam chiếm 65,6%, tỉ lệ nam/ nữ là 2,2/1.

Nổi hạch cổ và ù tai là 2 lí do vào viện thường hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 42,4% và 21,2%. Ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển thường biểu hiện dưới 2 nhóm triệu chứng: nổi hạch cổ và tại u nguyên phát. Khối u nguyên phát gây các triệu chứng tại mũi, tai, thần kinh, và mắt. Nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng phổ biến bao gồm nổi hạch cổ (61,8%), triệu chứng ở mũi (25,4%), ù tai (20,3%) và đau đầu (31,3%). Các nghiên cứu ung thư vòm mũi họng giai đoạn này cũng báo cáo triệu chứng nổi hạch cổ chiếm tỷ lệ cao nhất, nhưng có sự khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu hồi cứu trên 4768 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng ở Hồng Kông, Lee và cộng sự (1997) báo cáo tỷ lệ nổi hạch cổ (75%), triệu chứng mũi (73%), tai (62%), đau đầu (35%), liệt dây thần kinh sọ não (20%).^{6,8} Nghiên cứu của Hoàng Đào Chinh, nổi hạch cổ (74%), triệu chứng ở mũi (70%), tai (58%) và đau đầu (39%).^{4,9} Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ các triệu chứng thấp hơn, có thể do trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi, nhóm giai đoạn III chiếm tỉ lệ cao (57,6%).

Hiện nay, hình ảnh cộng hưởng từ là nền tảng cho chẩn đoán giai đoạn và xác định thể tích u nguyên phát, hạch di căn trong ung thư vòm mũi họng. Trên cộng hưởng từ, xâm lấn nền sọ, cột sống cổ, khoang cạnh mũi chiếm tỉ lệ cao nhất với 59,3%, tiếp đó là xâm lấn

khoang cận hầu với tỉ lệ 53,4%, xâm lấn cơ trước sống, cơ chân bướm chiếm với tỉ lệ 48,3%. Xâm lấn nội sọ, thần kinh sọ, hạ họng, ổ mắt, tuyến mang tai chiếm tỉ lệ 26,3%. Như vậy, u ở giai đoạn III, IVA xu hướng xâm lấn rộng ra các cấu trúc xung quanh, xâm lấn khoang cận hầu và xâm lấn các cấu trúc xương, nền sọ để vào nội sọ. Về đặc điểm di căn hạch, chúng tôi ghi nhận di căn hạch cổ 2 bên và nhỏ hơn 6cm (hạch N2) chiếm tỉ lệ cao nhất với 56,8%, sau đó là nhóm hạch dưới sụn nhĩ (hạch N3) chiếm tỉ lệ 19,5%, không có hạch lớn hơn 6 cm. Như vậy, ở giai đoạn tiến triển, đặc điểm di căn hạch rất nổi bật, khối u bên cạnh việc lan rộng ra xung quanh, cũng theo đường bạch huyết di căn sang cổ 2 bên và xuống dưới sụn nhĩ. Điều này cũng phù hợp với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân khi đến khám bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ T3 và T4 tương ứng là 34,7%, 23,7%. U giới hạn tại niêm mạc vòm chỉ chiếm tỉ lệ thấp với 15,3% bệnh nhân. Với di căn hạch tỉ lệ N2, N3 lần lượt là 58,6% và 19,5%, tỉ lệ N0 chỉ 2,5%. Nghiên cứu của tác giả Mengxing Wu trên nhóm bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tiến triển, tỷ lệ T3 và T4 tương ứng là 46,15% và 38,16%, tỉ lệ di căn hạch N2, N3 là 50,55% và 24,18%, không có trường hợp nào hạch N0.^{7,10} Kết quả của tác giả Hoàng Đào Chinh, tỷ lệ T3 và T4 tương ứng là 31,6% và 33,3%, hạch nhóm N2, N3 là 52,6% và 21,1%.^{4,9} Các kết quả trên cho thấy sự tương đồng trong nhóm bệnh nhân này. Chúng tôi nhận thấy rằng ở giai đoạn III, IVA, tỉ lệ hạch N0 là rất thấp. Bệnh có xu hướng sớm di căn hạch. Đây là đặc điểm nổi bật ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Trong nghiên cứu này, chỉ có 2/118 bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn T3N0, chiếm 1,7%. Mặc dù, đây là nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt, nguy cơ tái phát thấp hơn cả, nhưng tỉ lệ gặp trên lâm sàng là rất thấp.

Phân loại giai đoạn trong ung thư vòm mũi họng phiên bản thứ 8 theo AJCC có nhiều thay đổi so với phiên bản thứ 7. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 28/118 bệnh nhân chuyển từ giai đoạn IVA phiên bản thứ 7 sang giai đoạn III ở phiên bản thứ 8, chiếm 23,7%. Sự thay đổi chủ yếu do khối u xâm lấn vào các cơ chân bướm ở phiên bản thứ 7 được đánh giá là T4 thì sang phiên bản thứ 8 được chuyển thành T2. Đây là sự khác biệt lớn. Có thể thấy rằng, phân loại giai đoạn theo AJCC phiên bản 8 đã làm giảm giai đoạn cho không nhỏ các bệnh nhân. Việc điều trị ở giai đoạn tiến triển tuy không khác biệt, nhưng tiên lượng bệnh của các bệnh nhân đã được đánh giá chính xác hơn.

Nồng độ EBV-DNA và mối liên quan

Định lượng EBV-DNA trong máu có vai trò quan trọng trong ung thư vòm mũi họng. EBV-DNA giúp chẩn đoán, phân tầng nguy cơ, đánh giá đáp ứng, theo dõi tái phát và tiên lượng bệnh. Ngưỡng EBV-DNA cao ≥ 1500 copies/mL cũng dự báo khả năng tái phát sau hóa xạ đồng thời với nền tảng platinum.^{8,11}

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 100/118 bệnh nhân định lượng EBV-DNA huyết thanh, 18 bệnh nhân còn lại không có đủ điều kiện làm xét nghiệm trên. Dựa trên phương pháp Real-time PCR, nồng độ huyết thanh trung bình của các bệnh nhân giai đoạn tiến triển là 7418,3 copies/mL, trung vị là 2108 copies/mL, thấp nhất là 0, cao nhất là 84.912 copies/mL. Chúng tôi đã ghi nhận có 91% các trường hợp được làm xét nghiệm ở trên ngưỡng phát hiện (25 copies/mL). Trong nghiên cứu của tác giả Nilsson (2019), với ngưỡng phát hiện ≥ 70 copies/mL, có 83% các bệnh nhân dương tính với EBV-DNA, thấp hơn chúng tôi.^{8,11} Một số nghiên cứu trước đây, khi ngưỡng phát hiện được các tác giả lựa chọn ≥ 300 copies/mL, thì tỉ lệ các bệnh nhân dương tính vào khoảng 70 - 77%. Như vậy ngưỡng phát hiện thấp làm tăng

tỉ lệ các bệnh nhân phát hiện dương tính với EBV-DNA, cũng giúp cho việc theo dõi điều trị thuận lợi hơn.

Nghiên cứu của Qiao He và cộng sự (2023) cho thấy, nồng độ EBV-DNA trước điều trị có mối tương quan với giai đoạn T, giai đoạn hạch N với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.^{9,12} Tác giả Zhao (2015) khi nghiên cứu trên 637 bệnh nhân, nồng độ EBV-DNA trung bình ở các giai đoạn T1 là 630 copies/mL, T2 là 942 copies/mL, T3 là 2250 copies/mL và T4 là 3500 copies/mL với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.^{10,13} Chúng tôi cũng thấy ở giai đoạn T càng lớn thì nồng độ EBV-DNA càng cao, mặc dù khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, nồng độ huyết thanh ở các giai đoạn T của chúng tôi nhìn chung cao hơn hẳn. Một điểm khác nữa trong nghiên cứu của chúng tôi, khi giai đoạn T3 có nồng độ EBV-DNA trung bình còn cao hơn cả T4. Có lẽ nồng độ EBV-DNA còn phụ thuộc vào các yếu tố khác như yếu tố dịch tễ, di căn hạch.

Nghiên cứu của tác giả Zhao (2015) cũng ghi nhận kết quả nồng độ EBV-DNA huyết tương tăng dần ở các bệnh nhân từ hạch N0 đến N3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.^{10,13} Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận điều tương tự. Như vậy yếu tố di căn hạch có mối liên quan rõ ràng với nồng độ EBV-DNA.

Ở hai giai đoạn III, IVA, nghiên cứu của tác giả Lee (2017) chỉ ra nồng độ EBV-DNA trung bình ở giai đoạn III là 847 copies/mL, giai đoạn IVA là 1400 copies/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.^{11,14} Tác giả Zhao (2015) chỉ ra giai đoạn III là 982 copies/mL, giai đoạn IVA là 4620 copies/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.^{10,13} Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân giai đoạn IVA có nồng độ cao hơn hẳn các bệnh nhân giai đoạn III, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đây có thể là điểm khác biệt của các bệnh nhân Việt

Nam khi giai đoạn III, IVA nồng độ EBV-DNA cao hơn hẳn so với các nước trên thế giới và chưa thấy sự khác biệt.

V. KẾT LUẬN

Ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IVA hay gặp ở nam giới, độ tuổi trung bình là 44,5 tuổi. Triệu chứng nổi hạch cổ thường gặp nhất chiếm 61,8%. Trên phim cộng hưởng từ, đa phần khối u có xu hướng xâm lấn rộng ra phần mềm xung quanh, khoang cạnh hầu và xâm lấn các cấu trúc xương, nền sọ. Có 91% các bệnh nhân dương tính với EBV-DNA. Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình là 7418,3 copies/mL. Nồng độ EBV-DNA trung bình ở giai đoạn IVA cao hơn giai đoạn III và tăng dần theo giai đoạn T nguyên phát và giai đoạn hạch N, trong đó liên quan có ý nghĩa với mức độ di căn hạch N ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Yexun Song, et al. The global, regional, national burden of nasopharyngeal cancer and its attributable risk factors (1990–2019) and predictions to 2035. *Cancer Medicine*. 2022; 11:4310–4320.
3. Lee VH et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification. *Int J Cancer*. 2019; 144(7):1713. Epub 2018 Dec 24.
4. Li W, Yang C, Lv Z, Li J, et al. (2021). Integrating pre-and post-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA levels for better prognostic prediction of nasopharyngeal carcinoma. *J. Cancer* 12, 2715–2722. doi:

10.7150/jca.56397.

5. Vu Nguyen Quynh Anh, et al. Validation of a Highly Sensitive qPCR Assay for the Detection of Plasma Cell-Free Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis. *Cancer Control*. 2020 Jul-Aug; 27(3): 1073274820944286. doi: 10.1177/1073274820944286.

6. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity modulated radiotherapy. *Cancer*. Feb 15 2016; 122(4): 546-58. doi:10.1002/cncr.29795.

7. Cancer Today 2022. Nasopharynx. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheet.pdf>.

8. Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. Hong Kong medical journal - Xianggang. *Hong Kong Academy of Medicine*. Dec 1997; 3(4): 355-361.

9. Hoàng Đào Chinh, Lê Văn Quảng. Giá trị tiên lượng của tổng thể tích u ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2021. 137(1): 84-92.

10. Mengxing Wu et al. MRI-based clinical

radiomics nomogram may predict the early response after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Front. Oncol*. Volume 13 - 2023 doi.org/10.3389/fonc.2023.1192953.

11. Johan S. Nilsson, Ola Forslund, Fredrik C. Andersson. Intralesional EBV-DNA load as marker of prognosis for nasopharyngeal cancer. *Scientific Reports*. Volume 9, Article number: 15432 (2019). doi.org/10.1038/s41598-019-51767-9.

12. Quiao He, et al. A promising predictive biomarker combined EBV NDA with PNI for nasopharyngeal carcinoma in nonendemic area of China. *Scientific Reports*. 2023 Jul 20; 13(1): 11700. doi: 10.1038/s41598-023-38396-z.

13. Zhao F., Liu X et al. Levels of plasma Epstein Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett*. 2015. 10(5), 2888-2894.

14. Lee V.H, Kwong D.L et al (2017). Prognostication of serial post- intensity modulated radiation therapy undetectable plasma EBV-DNA for nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 8(3). 5292-5308.

Summary

CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND RELATIONSHIP OF SERUM EBV-DNA LEVELS IN PATIENTS WITH STAGES III-IVA NASOPHARYNGEAL CARCINOMA AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Nasopharyngeal carcinoma is a common cancer in the head and neck area. The disease has a very clear geographical factor and is closely related to the Epstein Barr virus. A cross-sectional study was performed on 118 patients with stage III-IVA nasopharyngeal cancer from June 2023 to June 2024 at the Vietnam national cancer hospital to describe various clinical and subclinical characteristics and the relationship with serum EBV-DNA. The appearance of neck lymph node is the most common symptom, accounting for 61.8%. On magnetic resonance imaging, invasion of the skull base, cervical spine, and paranasal cavity accounts for the highest rate at 59.3%. T3 tumors are the most common with 34.7%; N2 lymph node metastasis is the most common with 56.8%. Stages III and IVA are 57.6% and 42.4%, respectively. 91% of patients had positive serum EBV-DNA quantification. EBV-DNA concentration gradually increased with disease stage, which was significantly related to the level of lymph node metastasis N ($p < 0.05$).

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, serum EBV-DNA level, stages III-IVA, clinical, subclinical.