

# GIÁ TRỊ DỰ BÁO TIẾN TRIỂN BỆNH CỦA CF EBV ADN HUYẾT TƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM MŨI HỌNG

Đỗ Lan Hương<sup>1,✉</sup>, Nghiêm Đức Thuận<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Ba<sup>2</sup>  
Quản Thành Nam<sup>1</sup>, Nguyễn Phi Long<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Đăng<sup>3,4</sup>  
Nguyễn Đình Ứng<sup>2</sup>, Đào Thùy Trang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103

<sup>2</sup>Học viện Quân y

<sup>3</sup>Bệnh viện K Trung ương cơ sở Tân Triều

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Xác định giá trị dự báo tiến triển bệnh của cf EBV ADN huyết tương ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng sau điều trị. Nghiên cứu tiến cứu, mô tả theo dõi dọc trên 84 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng typ 3, giai đoạn III-IVa, tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ 8/2021 đến 8/2024. Kết quả 27,4% tiến triển bệnh, sự giảm nồng độ cf EBV ADN huyết tương có ý nghĩa thống kê  $p < 0,001$ , từ preEBV 2702,5 (582,5 - 9201,0 copy/ml) xuống 0 (0 - 4,75 copy/ml) ở postEBV, 0 (0 - 17,0 copy/ml) ở EBV6 và 0 (0 - 115,75 copy/ml) ở EBV12. EBV6 dự báo ở mức tốt, ngưỡng 1,5 copy/ml, độ chính xác 78,8%, độ nhạy 78,9%, độ đặc hiệu 78,7%, giá trị tiên đoán dương 53,6%, giá trị tiên đoán âm 92,3%, OR = 13,846,  $p = 0,000$ . EBV12 dự báo ở mức khá tốt, ngưỡng 9,0 copy/ml, độ chính xác 79,7%, độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu 80,3%, giá trị tiên đoán âm 94,2%, OR = 13,611,  $p = 0,000$ . Ung thư vòm mũi họng sau điều trị, nồng độ cf EBV ADN huyết tương có giá trị dự báo tình trạng tiến triển bệnh với ngưỡng EBV6 là 1,5 copy/ml và EBV12 là 9,0 copy/ml.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô vòm mũi họng, sau điều trị, nồng độ cf EBV ADN huyết tương, tiến triển bệnh.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng là một trong các bệnh lý ác tính hay gặp nhất trong các khối u ác tính vùng đầu, cổ. Theo Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế, năm 2022 ghi nhận khoảng 120.434 ca mắc mới, tử vong là 73.482 ca, trong đó > 70% ca ở khu vực Nam Á và Đông Nam Á. Tại Việt Nam ghi nhận 5.613 ca mắc mới, chiếm 3,1% của thế giới và xếp thứ 9 trong các ung thư hay gặp nhất ở nam giới, khoảng 70% được phát hiện ở giai đoạn muộn.<sup>1,2</sup> Typ

biểu mô không biệt hóa là thể mô bệnh học hay gặp nhất. UTMH giai đoạn tiến triển (T3, T4 và/hoặc N2, N3) khoảng trên 90% đáp ứng điều trị hoàn toàn.<sup>3-6</sup> Tuy nhiên, tiến triển bệnh sau điều trị (tái phát tại chỗ và tái phát vùng, di căn xa) ở giai đoạn này vẫn chiếm khoảng 30 - 40% và là vấn đề cần quan tâm nghiên cứu.<sup>3,5,7-9</sup> Hiện nay, chưa có xét nghiệm đặc hiệu nào được đánh giá toàn diện và được công nhận đưa vào thực hành lâm sàng để dự báo tình trạng tiến triển bệnh sau điều trị.

UTVMH thể không biệt hóa có liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm virus Epstein Barr (EBV). Nhiều dấu ấn sinh học của EBV đã được sử dụng trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh. Trong đó, phổ biến nhất có cell

Tác giả liên hệ: Đỗ Lan Hương

Bệnh viện Quân y 103

Email: huong.89tmh@gmail.com

Ngày nhận: 12/12/2024

Ngày được chấp nhận: 31/12/2024

free EBV ADN (cf EBV AND) là một trong các dấu ấn sinh học của EBV lưu hành tự do trong huyết tương đại diện cho hiện diện và mức độ của tế bào u tại chỗ, khu vực hay di căn.<sup>3,9-11</sup> Trên thế giới, các tác giả đã khẳng định nồng độ cf EBV ADN huyết tương có mối quan hệ với tiên lượng, đáp ứng điều trị, tình trạng tiến triển của UTMH.<sup>1,5,12</sup> Ở nước ta hiện nay các nghiên cứu về cf EBV ADN huyết tương với UTMH mới chỉ tập trung mô tả mối liên quan của UTMH với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh.<sup>11,13</sup> Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Xác định giá trị dự báo tiến triển bệnh của nồng độ cf EBV ADN huyết tương trên bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng sau điều trị.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu tiến hành trên 84 BN UTMH tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

### 1. Đối tượng

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- UTMH biểu mô thể không biệt hóa (WHO 4<sup>th</sup> typ III).
- Giai đoạn III – IVa (UICC/AJCC 8<sup>th</sup>).
- Điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời có hoặc không có hóa chất dẫn đường.
- Đáp ứng điều trị hoàn toàn sau hóa xạ trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và không phát hiện tái phát và hoặc di căn trong vòng 3 tháng sau hóa xạ trị.
- Được định lượng nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước điều trị (preEBV), sau hóa xạ trị 1 tháng (postEBV), 6 tháng sau post EBV (EBV6), 12 tháng sau postEBV (EBV12) cho đến khi được chẩn đoán tái phát và hoặc di căn.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

Không đầy đủ hồ sơ hoặc hồ sơ nghiên cứu không rõ ràng.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu,

mô tả theo dõi dọc.

**Cỡ mẫu:** Căn cứ vào các nghiên cứu trước, cho thấy bằng chứng tỷ lệ tiến triển bệnh sau xạ trị 30 - 45% ở giai đoạn tiến triển (III-IV).<sup>5,9,10,14</sup> Với độ tin cậy 95%, lực mẫu 90%, áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỉ lệ ra cỡ mẫu cần ít nhất 55 BN vào nghiên cứu. Trong thực tế, chúng tôi có 84 bệnh nhân (BN).

**Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu toàn thể. Chúng tôi chọn toàn bộ các BN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ vào nghiên cứu.

#### **Biến số, chỉ số nghiên cứu**

- Tiến triển bệnh (tái phát, di căn).
- Nồng độ cf EBV ADN huyết tương: preEBV, postEBV, EBV6, EBV12.

#### **Phương pháp tiến hành**

##### *Các bước nghiên cứu*

- Chọn BN UTMH biểu mô thể không biệt hóa giai đoạn III-IVa.
- Điều trị hóa xạ trị đồng thời có hoặc không hóa chất dẫn đường.
- Đánh giá đáp ứng điều trị: Sau khi kết thúc hóa xạ trị 1 tháng đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, chọn các BN đáp ứng hoàn toàn.
- Theo dõi định kỳ: theo dõi bắt đầu tính từ khi BN được đánh giá là đáp ứng điều trị hoàn toàn sau điều trị, định kỳ 3 tháng trong 2 năm đầu tiên.
- Định lượng nồng độ cf EBV ADN huyết tương. BN không được lấy mẫu sau khi ghi nhận tái phát/di căn.

Kết thúc nghiên cứu, chúng tôi có 84 BN đủ tiêu chuẩn.

##### *Định lượng cf EBV ADN huyết tương*

Mỗi BN được lấy máu tĩnh mạch ngoại vi với thể tích 5 ml/lần, chất chống đông K2 EDTA, trong vòng 6 giờ mẫu máu được tách huyết tương bằng ly tâm 1500 g trong thời gian 10 phút và chuyển sang tube nhựa polypropylene để thực hiện phân tích.

Chúng tôi sử dụng kỹ thuật Real-Time PCR, được thiết kế và tối ưu hóa trong nghiên cứu đã được công bố trên tạp chí quốc tế.<sup>11</sup> Đầu tiên, ADN được tách chiết từ huyết tương bằng bộ kit QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen, catalog number 55114). ADN thu hồi được hòa tan trong 50µL nước cất, đảm bảo nồng độ và độ tinh khiết đạt yêu cầu để thực hiện các bước tiếp theo. Kỹ thuật được áp dụng với các đoạn mồi và probe được thiết kế từ trình tự vùng BamHI-W của bộ gen EBV, mồi xuôi có trình tự 5'-CCAGACGAGTCCGTAGAAGG-3', mồi ngược 5'-AGCCTAATCCCACCCAGACT-3', và probe được gắn nhãn huỳnh quang 5'-(FAM) AGAGGAGGTGGTAAGCGGTT (BHQ1)-3'. Phản ứng Real-Time PCR được thực hiện trên hệ thống Rotor-Gene Q. Phân tích định lượng dựa vào đường chuẩn được xây dựng từ các mẫu chuẩn chứa số bản sao EBV ADN đã biết, bao gồm các mức từ 25 đến 150.000 bản sao/ml. Các mẫu chuẩn này được cung cấp bởi Đại học Hồng Kông. Mỗi mẫu được phân tích hai lần lặp lại để đảm bảo độ chính xác và tái lập của kết quả. Nồng độ EBV ADN trong huyết tương được xác định dựa trên giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) thu được từ các phản ứng PCR, so sánh với đường chuẩn đã xây dựng. Kết quả được biểu diễn dưới dạng số bản sao bộ gen EBV trên mỗi ml huyết tương. Trong trường hợp hai lần lặp lại cho giá trị nồng độ khác nhau, giá trị trung bình của hai lần được sử dụng để đại diện cho nồng độ EBV ADN trong mẫu. Nghiên cứu này được thực hiện tại chính Phòng Công nghệ Gen và Di truyền, trung tâm Sinh học phân tử, Viện nghiên cứu Y dược học Quân sự, Học viện Quân y.

#### *Phác đồ điều trị*

Phác đồ điều trị theo hướng dẫn của NCCN Phiên bản 3. 2021.<sup>6</sup> Tất cả BN được điều trị hóa xạ trị đồng thời có hoặc không có hóa chất dẫn đường. Xạ trị với 1,80 - 2,14Gy phân đoạn mỗi

ngày trong 5 ngày/tuần, tổng cộng 59,4 - 72Gy cho khối u nguyên phát, 54 - 65Gy cho vùng nguy cơ cao và 50Gy cho các vùng nguy cơ thấp. Hóa chất dẫn đường bao gồm Cisplatin hoặc Cisplatin với Docetaxel, 5FU, dùng ba tuần một lần trong 2 hoặc 3 chu kỳ. Hóa trị đồng thời là Cisplatin hoặc Carboplatin dùng ba tuần một lần (Ngày 1, 22, 43) hoặc hàng tuần cho đến khi kết thúc xạ trị. BN được đánh giá đáp ứng sau xạ trị 1 tháng theo tiêu chuẩn của RESIST phiên bản 1.1.<sup>15</sup> Theo các nghiên cứu của FNCA BN tham gia đủ từ 4 tuần hóa xạ trị trở lên được chấp nhận đưa vào đánh giá hiệu quả, độc tính của phác đồ.<sup>15</sup> Chúng tôi chọn các BN có kết quả điều trị sau hóa xạ trị là đáp ứng hoàn toàn và không phát hiện tái phát và hoặc di căn trong vòng 3 tháng sau hóa xạ trị. Trên thực tế, các BN đều được điều trị đủ từ 4 tuần hóa xạ trị trở lên tức xạ được từ 40Gy và truyền được trên 4 tuần hóa chất (2 chu kỳ hóa chất) và thời gian gián đoạn điều trị đều < 4 tuần.

#### *Theo dõi và đánh giá tiến triển bệnh*

Tất cả BN đều được theo dõi thường quy sau khi điều trị: 3 tháng một lần trong 2 năm đầu theo hướng dẫn của NCCN.<sup>6</sup> Quá trình theo dõi bao gồm các đánh giá thường quy, cũng như đánh giá cf EBV ADN huyết tương mỗi 6 tháng trong 12 tháng sau đánh giá đáp ứng điều trị. Đánh giá theo dõi thường quy bao gồm khám thực thể vùng đầu và cổ, nội soi tai mũi họng, chụp X-quang ngực, siêu âm bụng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu. BN được chụp MRI vòm họng và cổ, và/hoặc PET toàn thân, sinh thiết vòm họng/hạch cổ, chọc hút hạch tế bào kim nhỏ, PET/CT nếu nghi ngờ có tái phát tại chỗ hoặc di căn không thể chẩn đoán bằng các phương pháp trước. Bệnh nhân tái phát tại chỗ và di căn được xác nhận bằng chọc hút kim nhỏ và xét nghiệm bệnh lý sinh thiết hoặc được chẩn đoán dựa trên ít nhất 2 chẩn đoán hình ảnh.<sup>4,9</sup>

**Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Áp dụng kiểm định Friedman kiểm tra sự khác biệt của các nhóm liên quan, Wilcoxon để kiểm định sự tương đồng giữa hai biến ghép cặp. Phân tích đường cong ROC được thực hiện để xác định ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu của cf EBV ADN huyết tương ở các thời điểm. Phép thử Fisher exact, Chi-Square được sử dụng trong các trường hợp đánh giá sự khác biệt giữa các tỷ lệ phân bố của biến số. Hệ số OR (Odd-ratio) được tính toán để mô tả mức độ liên quan giữa các biến số. Phân tích ý nghĩa dự báo chỉ số ngưỡng cắt của nồng độ cf

EBV ADN huyết tương dựa vào AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương, giá trị tiên đoán âm, tỉ số khả dĩ dương, độ chính xác, tỉ suất chênh OR. Mọi sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu Y học và được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Quân y 103 thông qua (số chứng nhận chấp thuận 1811/CNChT-HĐĐĐ, ngày 23 tháng 7 năm 2021).

**III. KẾT QUẢ****Bảng 1. Tỷ lệ tái phát, di căn**

Chỉ tiêu	n	%
Tiến triển bệnh	23	27,4
Tái phát	10	11,9
Di căn	15	17,9
Tái phát và di căn	2	2,4
Thời gian tái phát: $12,8 \pm 5,47$ (5 - 20 tháng)		
Thời gian di căn: $10,26 \pm 5,92$ (3 - 21 tháng)		
Thời gian tiến triển bệnh (tháng): 3 - 26 tháng		
< 6	4	17,4
7 - 11	6	26,1
12 - 18	9	39,1
> 18	4	17,4

Có 23/84 BN tái phát chiếm 27,4% trong đó có 2 BN (2,4%) vừa có tái phát và di căn. Tái phát tại u/ tại hạch chiếm 11,9%, di căn chiếm 17,9%. Thời gian phát hiện tái phát/di căn nhiều nhất từ 12 - 18 tháng chiếm 39,1%, tiếp từ 7 - 11 tháng chiếm 26,1%.

Trước điều trị, trung vị của preEBV là 2702,5 copy/ml với khoảng tứ phân vị là 582,5 - 9201,0

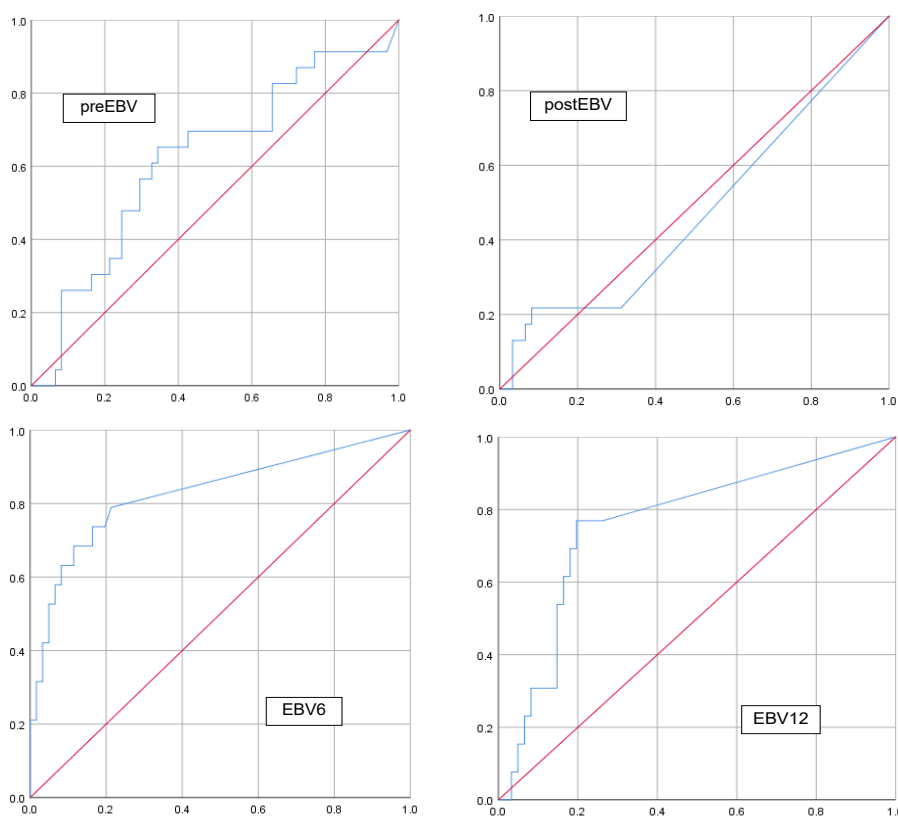
khoảng dao động 0 - 718553,0 copy/ml. Sự biến đổi nồng độ cf EBV ADN trước và sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p^*, p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4} = 0,000$ . Sau điều trị, trung vị của cf EBV ADN huyết tương ở các thời điểm đều là 0 copy/ml. Không có sự khác biệt về nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau điều trị giữa các thời điểm với  $P_{3-2}, P_{4-2}, P_{4-3} > 0,05$ .

Bảng 2. Nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước và sau điều trị

Các thời điểm	Trung vị (Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> )	Min - Max	p
preEBV <sup>1</sup> (n = 84)	2702,5 (582,5 - 9201,0)	0 - 718553,0	p* = 0,000
post EBV <sup>2</sup> (n = 84)	0 (0 - 4,75)	0 - 4656,00	p <sub>1-2</sub> = 0,000 p <sub>1-3</sub> = 0,000 p <sub>1-4</sub> = 0,000
EBV6 <sup>3</sup> (n = 80)	0 (0 - 17,0)	0 - 7783,0	p <sub>3-2</sub> = 0,058 p <sub>4-2</sub> = 0,218
EBV12 <sup>4</sup> (n = 74)	0 (0 - 115,75)	0 - 9762,00	p <sub>4-3</sub> = 0,224

(\*) Friedman Test and Wilcoxon test

## 3. Giá trị ngưỡng dự báo tiến triển bệnh của nồng độ cf EBV ADN huyết tương



	Diện tích dưới đường cong (AUC)	95% khoảng tin cậy (95%CI)	Ngưỡng (copy/ml)	p
preEBV	0,622	0,484 - 0,759	3695,0	0,087
postEBV	0,467	0,333 - 0,620	271,50	0,737
EBV6	0,829	0,707 - 0,950	1,5	0,000
EBV12	0,761	0,613 - 0,909	9,0	0,003

Biểu đồ 1. Giá trị dự báo tình trạng tiến triển bệnh của nồng độ cf EBV ADN huyết tương ở các thời điểm

preEBV, EBV6 và EBV12 có giá trị dự báo tình trạng tiến triển BN sau điều trị với các ngưỡng là 3695,0 copy/ml, 1,5 copy/ml và 9,0 copy/ml. Trong đó, giá trị dự báo của EBV6 ở mức tốt ( $0,8 < AUC < 0,9$ ), EBV12 ở mức khá

tốt ( $0,7 < AUC < 0,8$ ), và đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,005$ ). Giá trị dự báo của preEBV ở mức khá ( $0,6 < AUC < 0,7$ ) nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3. Ý nghĩa dự báo của nồng độ cf EBV ADN huyết tương với tình trạng tiến triển bệnh**

	preEBV ≥ 3695,0 copy/ml	postEBV ≥ 271,5 copy/ml	EBV6 ≥ 1,5 copy/ml	EBV12 ≥ 9,0 copy/ml
Có tiến triển (n)	15	5	15	10
Không tiến triển (n)	8	18	4	3
p	0,011*	0,087*	0,000	0,000
Độ nhạy (%)	65,2	21,7	78,9	76,9
Độ đặc hiệu (%)	65,6	91,8	78,7	80,3
Giá trị tiên đoán dương (%)	41,7	50,0	53,6	45,5
Giá trị tiên đoán âm (%)	83,3%	75,7%	92,3%	94,2
Tỉ số khả dĩ (+)	1,9	2,6	3,7	3,9
Tỉ số khả dĩ (-)	0,3	0,3	0,3	0,3
Độ chính xác (%)	53,0	72,6	78,8	79,7
OR (95% khoảng tin cậy)	3,6 (1,3 - 9,8)	3,1 (0,8 - 12,0)	13,8 (3,9 - 49,0)	13,6 (3,2 - 57,2)

\*Chi-Square test và Fisher exact test

23 bệnh nhân tiến triển ở các thời điểm từ 3 - 26 tháng, chúng tôi có 23 mẫu preEBV và postEBV, 19 mẫu EBV6 và 13 mẫu EBV12. Nồng độ preEBV ≥ 3695,0 copy/ml và postEBV ≥ 271,5 copy/ml dự báo tình trạng tiến triển của bệnh sau điều trị với phát độ chính xác 53,0% và 72,6%, nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nồng độ EBV6 ≥ 1,5 copy/ml và EBV12 ≥ 9,0 copy/ml có ý nghĩa trong chẩn đoán tiến triển bệnh sau điều trị với độ chính xác >75%, độ nhạy và độ đặc hiệu khoảng 80%, giá trị dự báo âm > 90%. BN có nồng độ EBV6 trên 1,5 copy/ml có khả năng tiến triển bệnh cao hơn 13,8 lần nhóm còn lại. BN có nồng độ EBV12 ≥ 9,0 copy/ml có khả năng tiến triển bệnh cao

hơn 13,6 lần nhóm còn lại.

#### IV. IV. BÀN LUẬN

Trong các nghiên cứu trên thế giới, nồng độ cf EBV ADN huyết tương được chứng minh là phản hiện diện của tế bào u (tại chỗ, khu vực và di căn xa) và được sử dụng trong tiên lượng và đánh giá bệnh.<sup>1,4,5,9</sup> Các tác giả đưa ra giá trị ngưỡng trong dự báo tình trạng tiến triển của bệnh cũng như dự báo về các kết quả sống còn. Tuy nhiên, các mốc thời gian đánh giá, kỹ thuật thực hiện xét nghiệm nên các ngưỡng đưa ra khác nhau và chưa được thống nhất để dùng trong thực hành lâm sàng.<sup>4,8,9</sup> Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đưa ra giá trị

dự báo của nồng độ cf EBV ADN huyết tương với tình trạng tiến triển của bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi, trên 84 bệnh nhân, thời gian theo dõi 18 - 26 tháng, có 84 mẫu preEBV, 84 mẫu postEBV, 80 mẫu EBV6 và 74 mẫu EBV12 đảm bảo được về độ tin cậy và giá trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 23 BN tiến triển (27,4%), tái phát 11,9%, di căn chiếm 17,9%. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Nghiên cứu của Hoàng Đào Chinh năm 2022, Phạm Lâm Sơn năm 2023 cũng cho kết quả tương tự với tỉ lệ tái phát và di căn khoảng 30%.<sup>13,14</sup> Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự, tiến triển bệnh chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu sau khi kết thúc hóa xạ trị.<sup>4,9,10</sup> Việc điều trị tình trạng này nên được tiến hành tại một trung tâm ung thư có kinh nghiệm với chuyên môn về chăm sóc đa ngành. Các lựa chọn điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ trị lại, hóa trị lại và miễn dịch trị liệu có thể cải thiện kết quả sống sót chung.<sup>3</sup> Chẩn đoán sớm tình trạng tiến triển bệnh là điều cần thiết để cải thiện tiên lượng và duy trì hiệu quả điều trị trước đó. Hiện nay, theo dõi đánh giá sau điều trị cho các BN UTMH được thực hiện theo hướng dẫn của NCCN.<sup>5,6,8</sup> Số lượng xét nghiệm cần tiến hành nhiều, tốn kém chưa đánh giá toàn diện. Tại Việt Nam, đánh giá tiến triển của bệnh chưa được quan tâm đúng mức, các xét nghiệm thực hiện hạn chế do nhiều yếu tố, vì vậy, BN có tiến triển bệnh thường được phát hiện được muộn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở những BN UTMH thể không biệt hóa, giai đoạn III – IVa nồng độ cf EBV ADN huyết tương phản ánh tình trạng đáp ứng điều trị và có giá trị dự báo tình trạng tiến triển của bệnh sau khi kết thúc điều trị. Sự giảm nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước và sau điều trị từ preEBV là 2702,5 (582,5 - 9201,0) còn postEBV là 0 (0 - 4,75), EBV6 là 0 (0 - 17,0 copy/ml) và EBV12 là 0 (0 - 115,75 copy/ml) có ý nghĩa. Giá trị 0 copy/ml chứng minh cho việc biến mất của khối u

sau điều trị và phù hợp với ý nghĩa của nồng độ cf EBV ADN huyết tương.<sup>1,3,7-10</sup> Vì vậy, sự xuất hiện của cf EBV ADN trở lại trong huyết tương đồng nghĩa với bệnh tiến triển. Đưa ra giá trị dự báo của nồng độ cf EBV ADN huyết tương giúp nâng cao hiệu quả theo dõi, phát hiện sớm tái phát cho bệnh nhân từ đó có những điều trị phù hợp.

Phân tích đường cong ROC, chúng tôi xác định được giá trị dự báo của nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau điều trị với tình trạng tiến triển bệnh có ý nghĩa. Giá trị dự báo của EBV6 ở mức tốt ( $0,8 < AUC < 0,9$ ), EBV12 ở mức khá tốt ( $0,7 < AUC < 0,8$ ), và đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,005$ ). Giá trị dự báo của preEBV ở mức khá ( $0,6 < AUC < 0,7$ ) nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Khi phân tích các giá trị dự báo của các ngưỡng này trên của 84 bệnh nhân trong nghiên cứu cho thấy, EBV6  $\geq$  ngưỡng (1,5 copy/ml) có giá trị dự báo cao với độ chính xác 78,8%, độ nhạy 78,9%, độ đặc hiệu 78,7%, giá trị tiên đoán âm là 92,3%, nhóm trên ngưỡng có nguy cơ tiến triển hơn 13,846 lần so với nhóm dưới ngưỡng. Và tương tự EBV12  $\geq$  ngưỡng (9,0 copy/ml), có giá trị dự báo cao với độ chính xác 79,7%, độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu 80,3, giá trị tiên đoán âm là 94,2%, nhóm trên ngưỡng có nguy cơ tiến triển cao hơn 13,611 lần nhóm dưới ngưỡng. preEBV ngưỡng 3695,0 copy/ml trong BN nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , độ chính xác là 53,0%, độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 65,6%. Tuy nhiên, trong phân tích đường con ROC thì mức độ dự báo là khá và  $p > 0,05$ . Nên để xác định giá trị dự báo tiến triển của preEBV còn cần nghiên cứu thêm. Các nghiên cứu trên thế giới đưa ra các giá trị ngưỡng cắt khác nhau, giá trị được đưa ra để dự báo tình trạng tái phát sau điều trị là ngưỡng 0 - 500 copy/ml, các tác giả chỉ lấy mẫu ở một mốc sau điều trị. Nghiên cứu của Wanxia Li và cộng sự nhấn mạnh sự thay đổi nồng độ của nồng độ EBV ADN huyết tương ở các mốc sau điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập

cho thời gian sống còn của UTMH.<sup>6</sup> Nghiên cứu trong nước còn hạn chế, các tác giả mới chỉ mô tả về mối tương quan của EBV với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị chưa phân tích sâu để đưa ra giá trị dự báo cho tiến triển bệnh sau xạ trị.<sup>11,13</sup> Như vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đã đưa ra được cụ thể giá trị của nồng độ cf EBV ADN huyết tương dự báo tiến triển bệnh của UTMH sau điều trị, qua phân tích các giá trị này đều có độ tin cậy cao.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ cf EBV ADN huyết tương 6 tháng và 12 tháng sau đánh giá đáp ứng điều trị là yếu tố dự báo cho tình trạng tiến triển bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng giai đoạn III-IVa thể không biệt hóa có đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ trị. Ngưỡng nồng độ cf EBV ADN huyết tương dự báo tiến triển bệnh tối ưu lần lượt là 1,5 copy/ml và 9,0 copy/ml. Vì vậy, cần đánh giá nồng độ cf EBV AND huyết tương thường quy 6 tháng 1 lần sau đánh giá đáp ứng điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVa trong vòng 1 năm đầu tiên.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tất cả các bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu này, toàn thể cán bộ y tế tại Khoa Xạ trị Ung bướu, Bệnh viện K Trung ương cơ sở Tân Triều và Viện Y Dược học, Học viện Quân y, đã giúp chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Tôi đã được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup, bởi Chương trình học bổng thạc sĩ, tiến sĩ trong nước năm 2021 của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn, mã số [VINIF. 2021. TS.023], học bổng đã giúp cá nhân tôi tập trung cho quá trình học tập và nghiên cứu. Tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào đối với nghiên cứu, quyền tác giả và/hoặc ẩn phẩm của bài viết này

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Su ZY, Siak PY, Leong CO, et al. The

role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol.* 2023;14:1116143. doi:10.3389/fmicb.2023.1116143

2. GLOBOCAN. Nasopharynx Fact Sheets. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. 2022;

3. Poh SS, Yoke Lim Soong, Sommat K, et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current status and perspectives. *Cancer Commun.* 2021;(Lond) 2021; 41:10.

4. Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer.* Mar 1 2013;119(5):963-70. doi:10.1002/cncr.27853

5. Wang P, Dong F, Cai C, et al. Treatment outcomes of induction chemotherapy combined with intensity-modulated radiotherapy and adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in Southeast China. *Medicine (Baltimore).* Aug 20 2021;100(33):e27023. doi:10.1097/MD.00000000000027023

6. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers. *Version 3.2021- April 27, 2021 www.nccn.org/patients.* 2021;

7. Li W, Chen J, Liang B, et al. Long-term monitoring of dynamic changes in plasma EBV DNA for improved prognosis prediction of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med.* Feb 2021;10(3):883-894. doi:10.1002/cam4.3669

8. Qu H, Huang Y, Zhao S, et al. Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA level for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 8128 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Jan 2020;277(1):9-18. doi:10.1007/s00405-019-05699-9

9. Anthony T C, Chan YMDL, Benny Zee, et al. Plasma Epstein-Barr Virus DNA and Residual Disease After Radiotherapy for Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma.



*Journal of the National Cancer Institute.* 2002;94(21):1614-1619. doi:https://doi.org/10.1093/jnci/94.21.1614

10. Chen WJ, Xu WN, Wang HY, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and risk of nasopharyngeal carcinoma in a prospective seropositive population. *BMC Cancer.* Jun 1 2021;21(1):651. doi:10.1186/s12885-021-08408-0

11. Nguyen Vu Quynh Anh, Nguyen Van Ba, Do Tram 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.* Jul-Aug 2020;27(3):1073274820944286. doi:10.1177/1073274820944286

12. Lai L, Chen X, Zhang C, et al. Pretreatment Plasma EBV-DNA Load Guides Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced

Nasopharyngeal Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:610787. doi:10.3389/fonc.2020.610787

13. Phạm Lâm Sơn, Vũ Hồng Thăng, Bùi Quang Vinh. Nghiên cứu một số yếu tố dự báo kết quả hóa xạ trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-III *Tạp chí Y Dược học quân sự.* 2022;Số 9 - 2022 10.

14. 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 sau xạ trị điều biến liều. *Tạp chí Nghiên cứu Y học,* 137 (1) - 2021, pp 84-92. 2020;

15. Zeng YY, Xiang ZZ, He T, et al. The comparison of prognostic value of tumour volumetric regression ratio and RECIST 1.1 criteria after induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* Dec 2020;111:104924. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104924

## Summary

### PROGRESSIVE PREDICTIVE VALUE OF PLASMA CELL-FREE EBV DNA IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

A longitudinal, descriptive investigation study included 84 patients diagnosed for undifferentiated NPC stages III-IVa at Tan Trieu K Hospital from August 2021 to August 2024 was conducted to determine the progressive predictive value of plasma cf EBV DNA concentration post treatment. Results: patients' progression was 27.4%, plasma cf EBV DNA concentration change after treatment was statistically significant  $p < 0.001$ , the median (quartile) decreased from pretreatment was 2702.5 (582.5 - 9201.0 copies/mL) to post EBV was 0 (0 - 4.75), EBV6 was 0 (0-17.0 copies/mL) and EBV12 was 0 (0 - 115.75 copies/mL). EBV6 had a good predictive value for progression, threshold of 1.5 copies/ml, accuracy of 78.8%, sensitivity of 78.9%, specificity of 78.7%, positive predictive value of 53.6%, negative predictive value of 92.3%, OR = 13.846,  $p = 0.000$ . EBV12 had a quite good predictive value for progression, threshold of 9.0 copies/mL, accuracy of 89.7%, sensitivity of 76.9%, specificity of 80.3%, negative predictive value of 94.2%, OR = 13.611,  $p = 0.000$ . Thus, undifferentiated NPC patients completely responded after treatment, and plasma cf EBV DNA concentration has predictive value for progression with a threshold of EBV6 of 1.5 copies/mL and EBV12 of 9.0 copies/mL.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, posttreatment, cf EBV DNA concentration, disease progression.