

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

ĐỖ LAN HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA cf DNA – EBV
HUYẾT TƯƠNG VỚI TÌNH TRẠNG TÁI PHÁT, DI CĂN
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM MŨI HỌNG
THỂ KHÔNG BIỆT HÓA GIAI ĐOẠN III – IVA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

ĐỖ LAN HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA cf DNA – EBV
HUYẾT TƯƠNG VỚI TÌNH TRẠNG TÁI PHÁT, DI CĂN
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM MŨI HỌNG
THỂ KHÔNG BIỆT HÓA GIAI ĐOẠN III – IVA**

Ngành đào tạo: Ung thư

Mã số: 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

Hướng dẫn 1: PGS, TS Nghiêm Đức Thuận

Hướng dẫn 2: GS, TS Nguyễn Văn Ba

HÀ NỘI - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đỗ Lan Hương, nghiên cứu sinh năm 2021 của Học viện Quân y, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nghiêm Đức Thuận và GS.TS. Nguyễn Văn Ba.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Đỗ Lan Hương

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban giám đốc Học viện Quân y, Phòng sau đại học, Đảng ủy, Ban giám đốc Bệnh viện Quân y 103, Bộ môn Trung tâm Ung bướu, Bộ môn – Khoa Tai Mũi Họng đã tạo điều kiện hết sức thuận lợi cho tôi được học tập - nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các Thầy trong Bộ môn - Khoa Trung tâm Ung Bướu, Học viện Quân y, các Thầy trong Hội đồng chấm luận án các cấp đã đóng góp những ý kiến quý báu cho tôi hoàn thiện luận án.

Với lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Nghiêm Đức Thuận và GS. TS. Nguyễn Văn Ba là hai người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành công trình nghiên cứu và hoàn thiện luận án.

Tôi cũng gửi lời cảm ơn đến tập thể cán bộ nhân viên Phòng công nghệ gen và di truyền tế bào, Viện nghiên cứu y dược học Quân sự, Học viện Quân y đã hỗ trợ tôi trong thời gian theo học, làm thí nghiệm.

Tôi xin chân thành cảm ơn cán bộ nhân viên Khoa xạ đầu, cổ, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều đã luôn ủng hộ giúp đỡ tạo điều kiện và phối hợp với tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn tất cả bạn bè đồng nghiệp, người thân, đã tạo điều kiện, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu. Cuối cùng tôi xin chân thành cảm ơn tất cả những người bệnh đã tin tưởng, hợp tác giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Đỗ Lan Hương

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

LỜI CẢM ƠN

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Sơ lược về lịch sử nghiên cứu về cf DNA- EBV huyết tương và UTVMH	3
1.1.1. Thế giới	3
1.1.2. Việt Nam	6
1.2. Ung thư biểu mô vòm mũi họng	8
1.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh	8
1.2.2. Lâm sàng	9
1.2.3. Cận lâm sàng.....	10
1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	14
1.3. Điều trị	16
1.3.1. Xạ trị.....	16
1.3.2. Hóa trị.....	18
1.3.3. Phẫu thuật.....	21
1.3.4. Các biện pháp điều trị khác.....	21
1.3.5. Theo dõi và đánh giá sau điều trị	22
1.3.6. Tái phát, di căn UTVMH sau điều trị	23
1.4. Mối liên quan của Epstein Barr Virus với UTVMH	28
1.4.1. Lịch sử nghiên cứu phát hiện Epstein Barr Virus.....	28
1.4.2. Cấu tạo Epstein Barr Virus	29

1.4.3. Mối liên quan của Epstein Barr Virus với UTMH	31
1.4.4. Kỹ thuật Realtime PCR trong xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	35
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu	39
2.2.2. Thời gian nghiên cứu	39
2.2.3. Phương pháp nghiên cứu	39
2.3. Các biến số, chỉ số và nội dung nghiên cứu	40
2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu	43
2.4.1. Bước 1	43
2.4.2. Bước 2	45
2.4.3. Bước 3	45
2.4.4. Bước 4	46
2.4.5. Bước 5	48
2.4.6. Bước 6	50
2.5. Kỹ thuật xét nghiệm định lượng cf DNA – EBV huyết tương	50
2.5.1. Lấy mẫu máu của BN	50
2.5.2. Chuẩn bị vật liệu và phương tiện nghiên cứu	50
2.5.3. Quy trình định lượng cf DNA – EBV huyết tương	51
2.6. Phương tiện nghiên cứu	52
2.6.1. Trang thiết bị và phương tiện nghiên cứu	52
2.7. Xử lý số liệu	55
2.8. Đạo đức nghiên cứu	56
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	58
3.1.1. Tuổi, giới.....	58
3.1.2. Giai đoạn bệnh	59
3.1.3. Thở tích u thô, thở tích hạch và tổng thở tích điều trị	60
3.1.4. Đặc điểm điều trị.....	61
3.1.5. Đặc điểm về tái phát, di căn.....	62
3.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	63
3.2.1. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	63
3.2.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với giai đoạn bệnh.....	65
3.3. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tái phát, di căn.....	65
3.3.1. Mối quan hệ giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái phát.....	65
3.3.2. Mối quan hệ giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng di căn	71
3.3.3. Mối quan hệ giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tiến triển bệnh.....	76
3.3.4. Giá trị tiên lượng thời gian ST của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	81
3.3.5. Giá trị tiên lượng thời gian ST của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	86
Chương 4. BÀN LUẬN	91
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	91
4.1.1. Tuổi, giới.....	91
4.1.2. Giai đoạn bệnh	92
4.1.3. Thở tích u thô, thở tích hạch và tổng thở tích điều trị	93
4.1.4. Đặc điểm điều trị.....	95
4.1.5. Đặc điểm về tái phát, di căn.....	98

4.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	100
4.2.1. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	100
4.2.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với giai đoạn bệnh.....	102
4.3. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tái phát, di căn.....	103
4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái phát.....	104
4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng di căn.....	111
4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tiến triển bệnh	116
4.3.4. Giá trị tiên lượng thời gian ST của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	121
4.3.5. Giá trị tiên lượng thời gian ST của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	124
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ	
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN.....	129
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ, KÝ HIỆU VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
1.	6-postEBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau đánh giá đáp ứng điều trị 6 tháng và khi đánh giá đáp ứng điều trị
2.	12-postEBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau đánh giá đáp ứng điều trị 12 tháng và khi đánh giá đáp ứng điều trị
3.	12-6EBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau đánh giá đáp ứng điều trị 12 tháng và 6 tháng sau đánh giá đáp ứng điều trị
4.	ACC	Accuracy (Độ chính xác)
5.	ADN	Acid Deoxynucleic
6.	AJCC	American Joint Committee on Cancer (Hội đồng ung thư Hoa Kỳ)
7.	AUC	Area Under the Curve (Diện tích dưới đường cong)
8.	BN	Bệnh nhân
9.	cf	Cell free (Ngoại bào)
10.	CHT/ MRI	Cộng hưởng từ/ Magnetic Resonance Imaging
11.	CLVT/CT	Cắt lớp vi tính/ Computed tomography
12.	EA	Early antigen antibody (Kháng thể kháng nhân sớm)
13.	EBV	Epstein Barr Virus
14.	EBV6	Nồng độ cf AND-EBV huyết tương sau khi đánh giá đáp ứng điều trị sau 6 tháng

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
15.	EBV12	Nồng độ cf AND-EBV huyết tương sau khi đánh giá đáp ứng điều trị sau 12 tháng
16.	HXT	Hóa xạ trị
17.	IC	Induction chemotherapy (Hóa chất cảm ứng)
18.	IgA	Immunoglobulin A
19.	IMRT	Intensity-modulated radiation therapy (Xạ trị điều biến liều)
20.	OR	Odd – ratio (Tỷ suất chênh)
21.	NCCN	Network National Comprehensive Cancer (Mạng lưới ung thư quốc gia)
22.	NPV	Negative predictive value (Giá trị tiên đoán âm)
23.	PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
24.	PET	Positron Emission Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ Positron)
25.	postEBV	post-treatment EBV (nồng độ cf EBV ADN huyết tương khi đánh giá đáp ứng điều trị)
26.	pre-postEBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước điều trị và sau khi đánh giá đáp ứng điều trị
27.	PPV	Positive predictive value (Giá trị tiên đoán dương)
28.	preEBV	pre-treatment EBV (nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước điều trị)
29.	SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ photon)
30.	Se	Sensitivity (Độ nhạy)

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
31.	Sp	Specificity (Độ đặc hiệu)
32.	ST	Sống thêm
33.	3D-CRT	Three – Dimensional Conformal Radiation Therapy (Xạ trị đồng thể tích)
34.	TNM	Tumor – Node – Metastasis (U - Hạch - Di căn)
35.	VCA	Viral Capsid Antigen (Kháng nguyên vỏ)
36.	VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung)
37.	WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)
38.	XT	Xạ trị

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1.	Một số nghiên cứu về nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tiến triển của bệnh sau điều trị	5
1.2.	Phân loại mô bệnh học UTVMH theo WHO 4 th năm 2017.....	12
1.3.	Hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán UTVMH	13
1.4.	Ưu điểm và nhược điểm của các xét nghiệm trong chẩn đoán_tái phát, di căn UTVMH	27
2.1.	Các biến số, chỉ tiêu nghiên cứu	40
2.2.	Mô tả đặc điểm u trên chẩn đoán hình ảnh	43
2.3.	Mô tả đặc điểm hạch trên chẩn đoán hình ảnh	44
2.4.	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1	46
3.1.	Tuổi, giới.....	58
3.2.	Giai đoạn bệnh	59
3.3.	Thể tích u nguyên phát, hạch và tổng thể tích điều trị.....	60
3.4.	Đặc điểm điều trị	61
3.5.	Tỷ lệ tái phát, di căn.....	62
3.6.	Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	63
3.7.	Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	64
3.8.	Phân bố nồng độ cf DNA–EBV huyết tương trước điều trị với giai đoạn bệnh	65
3.9.	Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với tình trạng tái phát	66
3.10.	Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tái phát.....	67
3.11.	Mối quan hệ các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tái phát	68

Bảng	Tên bảng	Trang
3.12.	Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tái phát	69
3.13.	Mối quan hệ các ngưỡng biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tái phát	70
3.14.	Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với tình trạng di căn.....	71
3.15.	Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng di căn	72
3.16.	Mối quan hệ các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng di căn.....	73
3.17.	Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf nồng độ nồng độ DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng di căn.....	74
3.18.	Mối quan hệ các biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng di căn	75
3.19.	Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với tình trạng tiến triển bệnh	76
3.20.	Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tiến triển bệnh.....	77
3.21.	Mối quan hệ các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tiến triển bệnh	78
3.22.	Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tiến triển bệnh.....	79
3.23.	Mối quan hệ các biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tiến triển bệnh.....	80
3.24.	Các ngưỡng nồng độ có ý nghĩa dự báo tình trạng tái phát, di căn của nồng độ và biến thiên nồng độ cf DNA- EBV huyết tương	81

Bảng	Tên bảng	Trang
3.25.	Phân tích đa biến thời gian ST không bệnh và nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u.....	83
3.26.	Phân tích đa biến thời gian ST toàn bộ và nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u	85
3.27.	Phân tích đa biến thời gian ST không bệnh và biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u.....	87
3.28.	Phân tích đa biến thời gian ST toàn bộ và biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u.....	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
3.1.	Đường cong ROC các giá trị dự báo tái phát của nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở các thời điểm	67
3.2.	Đường cong ROC các giá trị dự báo tái phát của biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giữa các thời điểm	69
3.3.	Đường cong ROC các giá trị dự báo di căn của nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở các thời điểm.....	73
3.4.	Đường cong ROC các giá trị dự báo di căn của biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giữa các thời điểm	75
3.5.	Đường cong ROC các giá trị dự báo tiến triển bệnh của nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở các thời điểm	77
3.6.	Đường cong ROC các giá trị dự báo tiến triển bệnh của biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giữa các thời điểm	79
3.7.	Đường cong ST không bệnh theo ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	82
3.8.	Đường cong ST toàn bộ theo ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	84
3.9.	Đường cong ST không bệnh theo ngưỡng biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	86
3.10.	Đường cong ST toàn bộ theo ngưỡng biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	89

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Cấu trúc của Epstein Barr Virus	30
1.2.	Quá trình tiến triển của EBV trong cơ thể bị nhiễm.....	31
1.3.	Cơ chế biểu hiện của cf DNA – EBV trong huyết tương	34
2.1.	Một số thiết bị và phương tiện dùng trong nghiên cứu.....	53
2.2.	Các trang thiết bị chính để xử lý, tách chiết DNA.....	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một trong các bệnh lý ác tính hay gặp nhất trong các khối u ác tính vùng đầu, cổ [1], [2], [3]. Theo Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế, trong năm 2022 thế giới ghi nhận khoảng 120.434 ca mắc mới, trong đó Việt Nam chiếm 3,1% [1]. Thở biểu mô không biệt hóa là thở mô bệnh học hay gặp nhất và có liên quan chặt chẽ tới tình trạng nhiễm virus Epstein Barr (EBV), chiếm khoảng 90% tổng số UTVMH ở khu vực Đông Nam Á, Trung Quốc [2], [3]. Do đặc điểm vị trí giải phẫu, triệu chứng bệnh là mượn của nhiều cơ quan khác vì vậy bệnh chủ yếu được phát hiện ở giai đoạn tiến triển III – IV [2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển là khoảng 70%, trên 90% là thở biểu mô không biệt hóa [7], [8], [9].

Điều trị chính cho UTVMH giai đoạn tiến triển hiện nay là hóa xạ trị (HXT) [4],[5]. Với sự tiến bộ của các kỹ thuật xạ trị (XT) và hóa chất kết quả điều trị UTVMH khả quan, khoảng 90% đáp ứng sau khi kết thúc HXT [6]. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát và hoặc di căn sau điều trị HXT khoảng 10% - 40%, là nguyên nhân chính dẫn tới tử vong và thất bại của điều trị ban đầu [6], [7]. Tái phát, di căn UTVMH luôn là một chủ đề được quan tâm và đầy thách thức trong lâm sàng và nghiên cứu [8], [9]. Chẩn đoán sớm tái phát, di căn giúp cải thiện tiên lượng và kéo dài thời gian sống thêm (ST) cho BN [9], [10]. Tại Việt Nam, chẩn đoán và điều trị tái phát, di căn UTVMH sau điều trị chưa được quan tâm, số lượng các nghiên cứu rất ít. Tái phát, di căn là sự xuất hiện của tái phát cục bộ hoặc khu vực hoặc mới được phát hiện sau khi bệnh đáp ứng hoàn toàn với điều trị ban đầu xảy ra trên 3 tháng sau khi kết thúc điều trị [7], [11]. Chẩn đoán tái phát bằng các kỹ thuật xâm lấn như sinh thiết khối u và sinh thiết hạch làm mô bệnh học, chọc hút làm tế bào học. Chẩn đoán di căn dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán kỹ thuật cao như cắt lớp vi tính (CLVT) vòm mũi họng, cộng hưởng từ (CHT), PET/CT, ... [7]. Tuy nhiên, việc theo dõi đánh giá sau điều

trị có nhiều khó khăn và chưa có sự đồng thuận, dẫn đến sự khác biệt lớn trong thực hành lâm sàng ở các nước khác nhau và giữa các cơ sở khác nhau trong một nước [12]. Vì vậy, một xét nghiệm chẩn đoán có giá trị trong lâm sàng giúp định hướng, chẩn đoán tái phát, di căn UTVMH sau điều trị đóng vai trò rất quan trọng và cần thiết, đặc biệt ở giai đoạn bệnh tiến triển.

Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của UTVMH liên quan tới Epstein Barr virus EBV đã được làm sáng tỏ [13], [14]. Các dấu ấn sinh học của EBV đã được nghiên cứu sử dụng trong sàng lọc, tiên lượng, đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi trong UTVMH [1], [20], [21], [22]. Mạng lưới ung thư quốc gia (NCCN – National comprehensive cancer network) đã đề xuất việc chẩn đoán, theo dõi bằng DNA-EBV, tuy nhiên việc áp dụng cụ thể còn phụ thuộc vào từng cơ sở, chưa có ngưỡng nồng độ cụ thể [15]. Trên thế giới tại Hồng Kông, Đài Loan, Trung Quốc, ... nồng độ cfDNA-EBV huyết tương đã được đưa vào hướng dẫn chẩn đoán điều trị UTVMH [6], [16], [17], [18]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về tái phát, di căn UTVMH còn hạn chế, chưa có nghiên cứu nào đánh giá giá trị nồng độ cfDNA – EBV huyết tương trong theo dõi tình trạng tái phát, di căn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: ***“Nghiên cứu mối liên quan của cfDNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”*** với 2 mục tiêu:

1. *Xác định nồng độ cfDNA – EBV huyết tương ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA trước và sau điều trị.*
2. *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ cfDNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Sơ lược về lịch sử nghiên cứu về cf DNA- EBV huyết tương và UTMVH

1.1.1. Thế giới

Các nghiên cứu về UTMVH giai đoạn tiền triển luôn được quan tâm đặc biệt ở các khu vực dịch tễ như Đài Loan, Quảng Đông, Hồng Kông, Singapore, Thái Lan... do tính phổ biến, tỉ lệ mắc cao và tái phát, di căn sau điều trị chiếm tỉ lệ cao [5],[19],[20]. Một trong các hướng có nhiều nghiên cứu là ứng dụng các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán, tiên lượng, đánh giá đáp ứng điều trị và quản lý theo dõi BN điều trị UTMVH [21], [22].

Nguyên nhân gây ra UTMVH là đa yếu tố, bao gồm sự tương tác giữa môi trường, nhiễm virus EBV và yếu tố di truyền [21], [23], [24]. Trong đó cơ chế bệnh sinh liên quan đến EBV đã được nghiên cứu và chứng minh rõ ràng [2], [14]. Sinh thiết lỏng, sử dụng các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán, điều trị và theo dõi UTMVH với ưu điểm là ít xâm lấn, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao đã và đang được áp dụng [3], [21]. Dấu ấn sinh học của EBV được sử dụng phổ biến nhất hiện nay được áp dụng trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán và tiên lượng bệnh là cf DNA-EBV huyết tương [25].

Leung S. và cộng sự (2006) đã công bố kết quả nghiên cứu trên 376 BN UTMVH, xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương và đưa ra kết luận vai trò định lượng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương là một yếu tố tiên lượng độc lập và kết hợp với xếp loại giai đoạn TNM [26].

Năm 2007, Lin J.C. và cộng sự công bố trên kết quả trên 152 BN giai đoạn II-IV, theo dõi trong 78 tháng cho thấy phát hiện được nồng độ cf ADN- EBV huyết tương ở 94,1% BN, nồng độ trung bình đo được là 573 copy/ml, dao động trong khoảng 197-3074 copy/ml. Tỉ lệ ST 5 năm toàn bộ ở nhóm có nồng độ cao và thấp có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê [27].

Trong sàng lọc UTMVH, tác giả Ji M. F. (2014) đưa ra giá trị ngưỡng cf DNA – EBV huyết tương 0 copy/ml với độ nhạy 86,8% cho dự báo UTMVH

ở những người có nguy cơ cao phát hiện được trong 1 năm theo dõi với giá trị tiên đoán dương là 30%, giá trị tiên đoán âm là 99,3% [28]. Tuy nhiên ngưỡng cf DNA – EBV này hạn chế trong chẩn đoán cho BN ở giai đoạn sớm [7].

Năm 2014, tác giả Tang L.Q. đưa ra khuyến cáo các chỉ số nồng độ cf DNA – EBV huyết tương sau khi kết thúc điều trị và trong quá trình điều trị cũng là các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, di căn của bệnh [29]. Năm 2016, tác giả Zhang J. và cộng sự đã công bố nghiên cứu phân tích cộng gộp về vai trò cf DNA – EBV trong thực hành lâm sàng đưa ra kết luận nồng độ cf DNA – EBV huyết tương là một yếu tố tiên lượng rất có giá trị đối với UTMH [30]. Nhóm nghiên cứu của Peng H. (2016) khi nghiên cứu trên 584 BN UTMH cho thấy tỷ lệ ST của nhóm nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước XT trên ngưỡng và dưới ngưỡng có sự khác biệt có ý nghĩa [31].

Năm 2021, Trevisiol C. và cộng sự đã phân tích 570 bài báo và 16 hướng dẫn về theo dõi UTMH cho ra kết luận rằng nồng độ cf DNA – EBV trong huyết tương có giá trị tiên lượng trước và sau điều trị và trong theo dõi bệnh lý. Tuy nhiên, chúng ta cần chú ý đến quy trình xét nghiệm ảnh hưởng đến kết quả thực tế của cf DNA – EBV [32]. Hiện nay, các nhà nghiên cứu trên thế giới đã xây dựng quy trình xét nghiệm định lượng cf EBV – DNA áp dụng thường quy trong thực hành lâm sàng cho UTMH [33], [34], [35]. Ban đầu tuy chưa có sự đồng nhất giữa các nghiên cứu do độ nhạy, độ đặc hiệu của các kỹ thuật khác nhau. Vì vậy, chưa có sự đồng thuận về giá trị ngưỡng được dùng trong thực hành lâm sàng để đánh giá tiên triển bệnh của UTMH [15], [36]. Hội thảo mới nhất của Viện Ung thư Quốc gia năm 2015 về sự đồng thuận trong xét nghiệm EBV đối với UTMH đã đặt thêm các mục tiêu tuân tự cho việc tiêu chuẩn hóa xét nghiệm [36]. Đầu tiên là đảm bảo tiêu chuẩn hóa loại mẫu (huyết tương hoặc huyết thanh) và quy trình phân lập DNA. Thứ hai, hội nghị khuyến nghị phát triển một xét nghiệm PCR chuẩn hóa nhằm mục tiêu đến cả gen EBV đơn sao chép và gen EBV đa bản sao. Điều này giúp tối đa hóa độ nhạy phát hiện trong khi cho phép định lượng chính xác tải lượng virus [36]. Hầu hết các kit thương mại sử dụng BamHI-W trên mẫu huyết tương vì mục tiêu này mang

lại kết quả phù hợp nhất trong các nghiên cứu khác nhau. Ngoài ra, việc tăng cường khả năng phát hiện BamHI-W đã được thực hiện bằng cách khuếch đại CpG lặp lại trên đoạn DNA này, có độ nhạy cao hơn trong việc phát hiện EBV ở các BN UTMH [37]. Đến 2025, WHO dự trên đồng thuận của hiệp hội sinh thiết lỏng châu Âu 2023 đã đưa ra khuyến cáo không chỉ về qui trình xét nghiệm, tiêu chuẩn mà còn đưa ra các hướng dẫn áp dụng trong thực hành lâm sàng. Đồng thuận nhấn mạnh vào tính minh bạch của quy trình xây dựng dụng cụ và sự kết hợp của một nhóm chuyên gia từ lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh trong việc lập hồ sơ theo dõi đánh giá cho BN [38].

Bảng 1.1. Một số nghiên cứu về nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tiến triển của bệnh sau điều trị

Tác giả (Năm)	Địa điểm NC	Cỡ mẫu (N)	Tuổi TB	Giai đoạn (I- II/III- IV)	GPB (Biệt hóa/ không biệt hóa)	Ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương (copy/ml)
Chan A.T. (2002) [39]	Trung Quốc	170	46	70/100	0/170	preEBV: 4000 postEBV: 500
Lin J.C (2004) [20]	Trung Quốc	99	47	0/99	84/15	preEBV: 1500 postEBV: 0
Wang W. Y. (2010) [40]	Đài Loan	34	50	7/27	26/8	preEBV: 5000
Chang K.P. (2012) [41]	Trung Quốc	108	NA	29/78	43/63	preEBV: 307
Wang W. Y. (2013) [42]	Trung Quốc	111	NA	IIB-III 52/IV 59	NA	preEBV: 1500 postEBV: 0
Leung S.F. (2014) [19]	Hồng Kông	107	NA	25/82	NA	preEBV: 4000 postEBV: 0 EBV3: 0
Peng H. [31] (2016)	Trung Quốc	584	44	171/413	NA	preEBV:2010 postEBV:0
Prayongrat A. (2017) [43]	Băng Cốc	204	49	118/86	26/178	preEBV: 8005

Tác giả (Năm)	Địa điểm NC	Cỡ mẫu (N)	Tuổi TB	Giai đoạn (I- II/III- IV)	GPB (Biệt hóa/ không biệt hóa)	Ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương (copy/ml)
						EBV3 (tiền triển): 13300
Liu M. Z. (2019) [44]	Trung Quốc	401	NA	NA	NA	preEBV: tái phát (20236,1), di căn (52100,9), chung (20653,5)

Như vậy, nồng độ cf DNA – EBV huyết tương đã được chứng minh là phản ánh gánh nặng của khối u, được sử dụng trong tiên lượng, đánh giá hiệu quả điều trị và theo dõi tiến triển của UTVMH. Các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị 4000 copy/ml liên quan đến giai đoạn tiến triển và nguy cơ tái phát cao, sau điều trị 0 copy/ml là dấu hiệu tiên lượng tốt, nếu nồng độ tăng trở lại trong giai đoạn theo dõi dự báo tái phát hoặc di căn được đưa vào các khuyến cáo và hướng dẫn điều trị cho BN UTVMH tại Trung Quốc, Hồng Kông, Đài Loan [19], [40], [43]. Tuy nhiên, do sự khác nhau về dịch tễ, cơ sở vật chất và qui trình khác nhau nên các ngưỡng này không được áp dụng chung cho các nước. Để áp dụng được mỗi quốc gia cần thực hiện các nghiên cứu xác định ngưỡng nồng độ có thể áp dụng được trong thực hành lâm sàng.

1.1.2. Việt Nam

Cố giáo sư Trần Hữu Tước đã đặt nền móng cho các nghiên cứu về UTVMH tại Việt Nam đã từ rất sớm từ năm 1955. Sau đó mở ra các nghiên cứu về lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh lý tại nước ta, với nhiều công trình kinh điển của Võ Tấn, Phan Thụy Liên,... [45].

Tác giả Nghiêm Đức Thuận (2002) đã phát hiện được sự có mặt của DNA – EBV trong mô sinh thiết khối u vòm mũi họng [46]. Tác giả Nguyễn Đình

Phúc và cộng sự với nhiều nghiên cứu đã nêu ra những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán UTVMH, đặc biệt các nghiên cứu về EBV đã làm sáng tỏ biểu hiện và vai trò của EBV trong UTVMH [45], [47].

Năm 2013, tác giả Đào Văn Tú đã công bố kết quả nghiên cứu bước đầu nồng độ cf DNA – EBV huyết tương có liên quan mật thiết đến giai đoạn bệnh và đáp ứng với điều trị. Tác giả Phạm Huy Tàn (2017) đã sử dụng xét nghiệm định lượng cf DNA – EBV trong máu ngoại để đánh giá mối quan hệ với các giai đoạn bệnh và các thể mô bệnh học [48].

Từ năm 2017 đến 2020, tác giả Đỗ Trâm Anh và Hồ Hữu Thọ đã giới thiệu kỹ thuật xét nghiệm định lượng cf DNA – EBV cải tiến tại Việt Nam với bước đầu có kết quả cho độ nhạy và đặc hiệu cao sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán UTVMH [49], [50]. Các tác giả trên đã góp phần nghiên cứu làm rõ vai trò của EBV và UTVMH tại Việt Nam, bước đầu đặt phân tích vai trò của cf DNA – EBV huyết tương. Tuy nhiên, các nghiên cứu mới chỉ mô tả, phân tích liên quan với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị, chưa có những khuyến cáo hay giá trị ngưỡng nồng độ để đưa vào áp dụng trong thực hành lâm sàng. Năm 2023, tác giả Phạm Lâm Sơn trong nghiên cứu của mình đã nêu được ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương 100 copy/ml có xu hướng dự báo ST toàn bộ, ST toàn bộ 3 năm trung bình của BN tuy nhiên còn cần phải nghiên cứu thêm [51]. Nguyễn Văn Đăng và cộng sự trong năm 2024 công bố kết quả đánh giá nồng độ cf EBV-DNA huyết thanh ở BN UTVMH giai đoạn III-IVA tại Bệnh viện K nhưng cũng chỉ dừng lại ở mô tả nồng độ và giai đoạn bệnh [52].

Những nghiên cứu về tái phát, di căn UTVMH sau điều trị về chẩn đoán, điều trị còn ít và chưa được quan tâm đặc biệt với các BN ở giai đoạn tiến triển. Đây là một lĩnh vực đầy tiềm năng cần được triển khai để nâng cao chất lượng điều trị ban đầu, giảm tử vong cho BN UTVMH. Với sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử, chẩn đoán hình ảnh, kỹ thuật XT, hóa chất, điều trị đích

và điều trị theo cá thể thì những nghiên cứu về các dấu ấn sinh học và áp dụng hứa hẹn sẽ ngày càng tiềm năng.

1.2. Ung thư biểu mô vòm mũi họng

1.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của UTVMH là một quá trình phức tạp, trong đó có ba yếu tố môi trường, di truyền và nhiễm EBV đóng vai trò quan trọng và được công nhận [24], [53].

➤ Nhiễm virus Epstein-Barr

EBV có liên quan chặt chẽ đến UTVMH, đặc biệt là thể biểu mô không biệt hóa. Virus này góp phần vào quá trình sinh ung thư qua việc biểu hiện các protein tiềm ẩn và RNA không mã hóa, điều chỉnh nhiều con đường tế bào khác nhau [21].

➤ Yếu tố di truyền

Một số yếu tố di truyền làm tăng nguy cơ phát triển UTVMH. Các đa hình (polymorphism) trong vùng kháng nguyên bạch cầu người (HLA) trên nhiễm sắc thể 6 có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh. Ngoài ra, đột biến trong các gen thuộc con đường NF- κ B như *NFKB1A* và *CYLD* đã được tìm thấy ở BN UTVMH, dẫn đến kích hoạt liên tục con đường này, thúc đẩy quá trình sinh ung thư [53].

➤ Yếu tố môi trường

Thói quen ăn uống, đặc biệt là tiêu thụ cá muối và các thực phẩm bảo quản có chứa nitrosamin, có liên quan đến nguy cơ gia tăng UTVMH [23]. Những hợp chất này là các chất gây ung thư tiềm tàng có thể kích thích hoặc thúc đẩy sự phát triển UTVMH ở những người có yếu tố di truyền nhạy cảm [54].

Như vậy, UTVMH phát triển do sự kết hợp của nhiễm EBV, tính nhạy cảm di truyền và phơi nhiễm môi trường. Sự tương tác giữa các yếu tố này dẫn

đến thay đổi các con đường tín hiệu trong tế bào, thúc đẩy quá trình chuyển dạng ác tính và tiến triển của tế bào biểu mô vòm mũi họng [55].

1.2.2. Lâm sàng

1.2.2.1. Triệu chứng cơ năng

- **Các dấu hiệu sớm:** thường nghèo nàn, BN không để ý, ngay cả khi đến khám ở cơ sở y tế cũng rất dễ bị nhầm lẫn và bỏ qua, hay nhầm nhất với viêm mũi, viêm xoang, viêm tai giữa [56], [57]. Các triệu chứng có thể gặp đầu đầu một bên thoáng qua, ngạt mũi một bên, ù tai, nghe kém, có thể xuất hiện hạch cổ, thường ở góc hàm, hạch nhỏ, không đau và không ảnh hưởng đến sinh hoạt [45], [46].

- **Các dấu hiệu muộn:** thường sau 6 tháng kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên, thường do khối u phát triển tại chỗ và xâm lấn gây ra [23], [58].

+ Triệu chứng hạch cổ: Di căn hạch sớm lan đến hạch sau hầu của Rouvière, có thể ở 1 hoặc cả 2 bên cổ, có thể nhầm với viêm đuôi tuyến mang tai. Cũng có trường hợp có hạch cổ bên đối diện [3].

+ Triệu chứng mũi: ngạt tắc mũi, thường cùng bên với đau đầu, ban đầu ngạt không thường xuyên về sau liên tục. Có thể chảy máu mũi hay xì ra nhầy lẫn máu (hoặc khịt khạc ra máu) [59].

+ Triệu chứng tai: BN có cảm giác như bị nút ráy tai cùng bên với đau đầu, ù tai, nghe kém thể dẫn truyền đơn thuần, phổ biến nhất là mất nghe một bên do u làm tắc vòi nhĩ dẫn tới viêm tai thanh dịch [23].

+ Triệu chứng mắt: BN lác, nhìn đôi, sụp mi, giảm hoặc mất thị lực hoặc mắt bị đẩy lồi ra trước, do tổn thương dây thần kinh sọ não III, IV, VI [23].

+ Triệu chứng thần kinh: Khi u xâm lấn tầng sọ trước nơi có vị trí xuất phát của dây I, II gây các rối loạn về khứu giác và thị lực, tầng sọ giữa liên quan nhiều đến các dây III (vận nhãn chung), dây VIII (tiền đình ốc tai) và tầng dưới là các dây IX, X, XI, XII [23], [58].

Như vậy, dựa vào lâm sàng để chẩn đoán UTMH cần dựa vào các triệu chứng chính của khối u và các triệu chứng mượn của tai-mũi-hạch cổ- thần kinh sọ não với đặc điểm ở một bên cơ thể.

1.2.2.2 Triệu chứng thực thể

* **Nội soi tai mũi họng:** nội soi vòm mũi họng đóng một vai trò quan trọng trong chẩn đoán UTMH, mô tả vị trí, tính chất, kích thước khối u và sự xâm lấn của khối u tới các thành của vòm mũi họng, sinh thiết làm mô bệnh học lý và theo dõi đáp ứng với điều trị [58], [60].

* **Khám hạch cổ:** khám hạch cổ có thể phát hiện di căn hạch trong hơn 75% các trường hợp UTMH. Sau khi khám cần mô tả chính xác về đặc điểm, tính chất hạch, vị trí, kích thước để giúp đánh giá giai đoạn hạch (N) trong phân loại TNM [56], [57], [61].

* **Khám các dây thần kinh sọ:** tổn thương các dây thần kinh sọ não gặp 10-15% các trường hợp, với các triệu chứng thần kinh có thể giúp sơ bộ đánh giá định khu vị trí tổn thương [57], [58], [62].

1.2.3. Cận lâm sàng

1.2.3.1 Chẩn đoán hình ảnh

Chụp CLVT vùng sọ mặt cho phép đánh giá tương đối chính xác vị trí, kích thước của khối u, chẩn đoán giai đoạn và lập kế hoạch XT [63], [64].

Chụp CHT có giá trị trong đánh giá tổn thương phần mềm, đặc biệt có giá trị khi chẩn đoán sự thâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ thống bạch huyết ở vùng cổ. Chụp CHT cho các hình ảnh giải phẫu chi tiết nhất ở T1, trong khi T2 cho ra ảnh có độ đối quang cao giữa các tổ chức khác nhau, vì vậy cho phép nhận biết rõ giới hạn u và nhất là đánh giá xâm lấn tổ chức phần mềm lân cận, thường không phát hiện được trên lâm sàng và khó phát hiện trên CLVT thông thường [65], [63], [66].

Ngoài ra chụp CLVT và chụp CHT còn giúp đánh giá tổn thương di căn xa ở phổi, não, gan [61], [67].

Siêu âm vùng cổ giúp phát hiện các tổn thương hạch vùng cổ: hình ảnh tổn thương tròn hay bầu dục, bờ gọn hay dính với nhau tạo thành khối lớn, cấu trúc âm thay đổi có thể tăng âm, đồng âm, hay giảm âm. Hướng dẫn chọc dò sinh thiết hạch [57], [68].

Chụp xạ hình xương: xạ hình xương đánh giá tổn thương tái phát hoặc di căn xương [62], [60].

PET/CT có khả năng phát hiện tổn thương và các biến đổi bất thường trong cơ thể ở những giai đoạn rất sớm mức độ phân tử đặc biệt là sự hình thành, phát triển và di căn của các khối u [57], [68], [69].

Các xét nghiệm khác như: X quang phổi đánh giá di căn. Siêu âm bụng đánh giá di căn các tạng trong ổ bụng [58].

Tuy vậy vùng vòm mũi họng là một vùng giải phẫu khó, những phương tiện chẩn đoán hình ảnh nhiều khi gặp khó khăn, đặc biệt trong những trường hợp u nhỏ, hoặc đánh giá u sau điều trị tia xạ, tổn thương xơ hóa teo nhỏ nên rất khó khăn để phân biệt u đáp ứng hoàn toàn, hay tái phát sau điều trị [61].

1.2.3.2. Xét nghiệm tế bào và mô bệnh học

➤ Xét nghiệm tế bào học

Xét nghiệm tế bào trong trường hợp BN bị khít hàm hoặc để kiểm tra tế bào ác tính còn sót lại sau điều trị ở vùng vòm mũi họng.

Chọc hút hạch cổ bằng kim nhỏ để tìm tế bào ác tính, giúp định hướng tìm u nguyên phát trong những trường hợp thể hạch, u ẩn [57], [68], [70].

➤ Xét nghiệm mô bệnh học

Sinh thiết u làm xét nghiệm mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh UTVMH tiên phát hay tái phát tại vòm [58], [70].

Bảng 1.2. Phân loại mô bệnh học UTMVH theo WHO 4th năm 2017

Loại mô bệnh học	Cấu trúc	Đặc điểm
1. Ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa (Keratinizing squamous cell carcinoma - KSCC)	- Có biệt hóa rõ, tạo cầu sừng và cầu liên bào. - Giống với carcinôm tế bào vảy vùng đầu cổ khác.	- Chiếm khoảng 20-25% hay gặp ở phương Tây, hiếm tại châu Á. - Không liên quan đến nhiễm EBV - Liên quan đến hút thuốc, rượu bia - Đáp ứng với XT kém hơn NKSCC
2. Ung thư biểu mô tế bào vảy không sừng hóa (Non-keratinizing squamous cell carcinoma - NKSCC)	- Dạng biệt hóa (Differentiated subtype): Giữ cấu trúc mô tương đối rõ. - Dạng không biệt hóa (Undifferentiated subtype): Tế bào tròn, nhân lớn, hạch bạch huyết đi kèm nhiều tế bào viêm.	- Chiếm 70-90% tại Đông Nam Á, Trung Quốc và châu Phi. - Có liên quan chặt chẽ với nhiễm EBV - Nhạy cảm tốt với tia xạ và hóa chất. - Có tiên lượng tốt hơn các dạng khác
3. Ung thư biểu mô dạng đáy (Basaloid squamous cell carcinoma - BSCC)	- Hiếm gặp, có đặc điểm giống carcinôm tế bào vảy đáy ở vùng khác. - Tiên lượng xấu.	- Hiếm gặp, không rõ ràng - Tiên lượng xấu, dễ di căn. - Không liên quan với nhiễm EBV.

* Nguồn: Theo WHO lần thứ 4 (2017) [71]

WHO lần thứ 4 năm 2017 chia UTMVH thành 3 nhóm chính, thay thế cho hệ thống cũ (WHO năm 2005), nhằm phản ánh rõ hơn về đặc điểm mô học và mối liên quan với EBV.

Ý nghĩa thực tiễn của phân loại WHO lần thứ 4 năm 2017:

- Giúp xác định phương pháp điều trị:

+ Ung thư biểu mô tế bào vảy không sừng hóa liên quan EBV, nhạy với XT, tiên lượng tốt hơn.

- + Ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa không liên quan EBV, tiên lượng kém hơn, đáp ứng XT kém hơn.
- + Ung thư biểu mô dạng đáy có tiên lượng xấu nhất.
- Ứng dụng trong chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch:
 - +EBER-ISH (Epstein-Barr virus encoded RNA in situ hybridization) để xác định UTMH liên quan EBV.
 - + p16 giúp phân biệt KSCC liên quan đến HPV.
 - + CK5/6, p63 hỗ trợ phân biệt UTMH với các khối u khác.
- Nghiên cứu tiên lượng và cá thể hóa điều trị: Xác định các dấu ấn sinh học (PD-L1, HER2, Ki-67, CD8+) giúp định hướng liệu pháp miễn dịch và nhắm trúng đích.

Như vậy, phân loại WHO lần thứ 4 năm 2017 đã đơn giản hóa hệ thống cũ, tập trung vào đặc điểm mô học và liên quan đến EBV. Điều này giúp chẩn đoán chính xác hơn và cải thiện định hướng điều trị [13], [61], [71].

➤ Hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán UTMH

Hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry - IHC) đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và phân loại UTMH, đặc biệt trong phân biệt các loại ung thư khác nhau cũng như xác định các dấu ấn sinh học liên quan đến tiên lượng và điều trị [72], [73], [74].

Bảng 1.3. Hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán UTMH

	CK5/6	EMA	EBER-ISH	p63/p40
Ung thư biểu mô tế bào vảy không sừng hóa	(+)	(+)	(+)	(+/-)
Ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa	(+)	(+)	(-)	(+)
Ung thư biểu mô dạng đáy	(+)	(+)	(-)	(+)

* Nguồn: Theo Sinha S. và cộng sự (2025) [74]

Ứng dụng hóa mô miễn dịch trong tiên lượng và điều trị

- PD-L1: Xác định BN có thể đáp ứng với liệu pháp miễn dịch.
- Ki-67: Đánh giá mức độ tăng sinh tế bào, liên quan đến tiên lượng.
- HER2: Một số trường hợp UTMH có biểu hiện HER2, có thể xem xét điều trị nhắm trúng đích bằng trastuzumab.
- Hóa mô miễn dịch, đặc biệt là EBER-ISH, đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán UTMH, giúp phân biệt với các khối u khác và hỗ trợ tiên lượng cũng như điều trị.

1.2.2.3. Xét nghiệm huyết thanh

- Các phản ứng huyết thanh: tăng cao đặc hiệu các kháng thể kháng EBV, type IgA/EA và IgA/VCA.

- Các phản ứng huyết thanh tìm hiệu giá kháng nguyên-kháng thể với Epstein Barr virus trước, trong và sau điều trị để đánh giá tiên lượng bệnh [33], [34].

- Chất chỉ điểm u: Cyfra 21 là một trong những chất chỉ điểm u được hứa hẹn nhất với độ nhạy đạt hơn 80%.

- *Định liều tải lượng virus huyết thanh*: được xác định với kỹ thuật PCR trên vùng BamHI-W, có mối liên quan với tiến triển lâm sàng, xác định cf DNA – EBV huyết tương trong chẩn đoán và theo dõi sau điều trị ở những BN UTMH [34].

1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn

Theo phân loại (UICC/AJCC-8th năm 2018) [75]:

T (Tumor) - Khối u nguyên phát

- Tx: U không xác định
- T0: Không xác định được u nhưng liên quan hạch cổ EBV dương tính
- Tis: Ung thư tại chỗ
- T1: Khối u khu trú ở vòm,
Hoặc lan đến họng miệng,

- Và / hoặc lan đến hốc mũi, không liên quan đến thành bên họng
- T2: Khối u xâm lấn khoảng bên họng,
Và / hoặc liên quan đến mô mềm lân cận: cơ chân bướm trong, chân bướm ngoài, cơ trước sống
- T3: Khối u xâm lấn các cấu trúc xương: nền sọ, đốt sống cổ, cấu trúc chân bướm, và / hoặc xoang cạnh mũi
- T4: Khối u xâm lấn nội sọ, dây thần kinh sọ, hạ họng, ổ mắt, tuyến mang tai, và / hoặc thâm nhiễm mô mềm quá mặt ngoài cơ chân bướm ngoài

N (Node) - Hạch vùng

- Nx: Hạch lympho vùng không thể xác định được
- N0: Không có dấu hiệu lan tràn hạch
- N1: Di căn hạch cổ một bên,
Và / hoặc hạch sau hầu cùng bên hoặc 2 bên,
Kích thước $\leq 6\text{cm}$, trên mức bờ dưới sụn nhẫn
- N2: Di căn hạch cổ 2 bên,
Kích thước $\leq 6\text{cm}$, trên mức bờ dưới sụn nhẫn
- N3: Di căn hạch cổ cùng bên hoặc 2 bên, kích thước $> 6\text{cm}$,
Và / hoặc nhóm hạch dưới mức bờ dưới sụn nhẫn

M (Metastasis) - Di căn xa

- M0: Không có di căn xa
- M1: Có di căn xa

Giai đoạn S (Stage)

- Giai đoạn 0: TisN0M0
- Giai đoạn I: T1N0M0
- Giai đoạn II: T0,1N1M0; T2N0,1M0
- Giai đoạn III: T0,1,2N2M0; T3N0,1,2M0
- Giai đoạn IVA: T4, N bất kỳ, M0; T bất kỳ, N3, M0
- Giai đoạn IVB: T bất kỳ, N bất kỳ, M1.

1.3. Điều trị

Điều trị UTVMH cũng giống như các bệnh ung thư khác là điều trị đa mô thức tùy thuộc vào giai đoạn bệnh [13], [56], [76].

- Giai đoạn sớm: XT là phương pháp điều trị chính ung thư biểu mô vòm mũi họng do UTVMH nhạy cảm với tia xạ và do vị trí giải phẫu gây khó khăn cho phẫu thuật. UTVMH giai đoạn sớm chỉ cần điều trị XT đơn thuần đem lại hiệu quả kiểm soát tại chỗ cao [58].
- Giai đoạn tiến triển: giai đoạn này điều trị kết hợp được khuyến cáo do tỷ lệ tái phát di căn sau điều trị cao. Xu hướng điều trị chuẩn hiện nay là HXT đồng thời với phác đồ Cisplatin 100 mg/m² hàng tuần [15], [77].
- Giai đoạn di căn: Điều trị hóa chất toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu. Mục đích điều trị chủ yếu kéo dài thời gian ST, giảm các triệu chứng và nâng cao chất lượng sống cho BN [78].

1.3.1. Xạ trị

XT là phương thức điều trị chủ yếu cho UTVMH vì đây là loại ung thư nhạy với tia xạ, đặc biệt là loại không biệt hóa rất nhạy với XT [2], [79].

1.3.1.1. Chỉ định xạ trị

- *Điều trị triệt căn:* thường chỉ định cho những tổn thương ung thư còn khu trú, bệnh ở giai đoạn sớm có thể chữa khỏi được. XT triệt căn UTVMH có thể là xạ đơn thuần hoặc kết hợp với hóa chất. Hiện nay, hóa trị được chỉ định rộng rãi hơn trong điều trị UTVMH, và chứng minh vai trò của nó, song XT vẫn là phương pháp quan trọng nhất trong điều trị triệt căn UTVMH [80], [81].

- *Điều trị tạm thời:* với những UTVMH ở giai đoạn muộn, không còn khả năng chữa khỏi, việc XT tạm thời có một ý nghĩa xã hội và nhân văn lớn giúp cải thiện, nâng cao chất lượng sống trong những ngày còn lại ở BN và thường nhằm những mục đích cụ thể, rõ ràng: chống đau, chống chảy máu, giảm sự phát triển của khối u, chống chèn ép [78], [80], [81].

- *XT điều trị tái phát tại chỗ - tại vùng*: UTVMH là một trong số ít các ung thư đầu cổ, khi bị tái phát thì XT lại vẫn có thể đem lại tỷ lệ ST cao [81]. Do vậy, cần thiết có sự theo dõi sát để sớm phát hiện tái phát. Tuy có nhiều tiến bộ trong cải thiện ST, nhưng các BN UTVMH tái phát ở giai đoạn muộn thì kết quả điều trị vẫn còn hạn chế. Do vậy phải cân nhắc XT lại với mục đích vớt vát hay triệt căn, cân nhắc giữa kết quả và biến chứng của XT, vì có từ 10 - 30% các trường hợp XT lại có biến chứng trầm trọng. Đối với phần lớn BN tái phát tại chỗ không thể phẫu thuật, điều trị lại bằng XT vẫn là lựa chọn duy nhất có thể mang lại cho BN một cơ hội chữa khỏi khác. So với điều trị XT ban đầu cho UTVMH được chẩn đoán ban đầu, có thể dẫn đến tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trong 5 năm từ 80% đến > 90%, XT lại, ngay cả bằng phương pháp IMRT, có thể dẫn đến tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ ST trong thời gian ngắn thấp hơn đáng kể. Một phân tích tổng hợp xem xét kết quả 5 năm sau khi XT lại cho UTVMH, cho thấy xu hướng hướng tới kết quả tương tự, với tỷ lệ ST không tiến triển 5 năm khoảng 70% [7], [8]. Tuy nhiên, BN điều trị XT thứ hai có thể dẫn đến độc tính cấp tính và lâu dài nghiêm trọng, cũng như có khả năng làm trầm trọng thêm bất kỳ biến chứng nào phát sinh từ quá trình XT ban đầu [8], [82].

1.3.1.2. Liệu xạ trị

Liệu xạ thường phải đạt đến mức khá cao để có thể tiêu diệt toàn bộ thể tích u và hạch thường khá lớn vào lúc chẩn đoán. Với người trưởng thành, liệu xạ thông thường từ 60 - 70 Gy, kéo dài trong 6,5 - 7 tuần, với phân liều chuẩn 1,8 - 2 Gy [83]. Khi u phá hủy đáy sọ hoặc xâm lấn nội sọ, thường liệu xạ phải cao vì tại những vị trí này u thường đáp ứng kém với XT. Đối với hạch cổ, liệu xạ đối với hạch sờ thấy là 60 - 70 Gy, nếu hạch không sờ thấy trên lâm sàng liều khuyến cáo chỉ là 50 Gy [79], [83]. Đối với UTVMH ở trẻ em và thiếu niên đặt ra những khó khăn về kỹ thuật và liệu xạ nhằm tránh biến chứng chậm phát triển của trẻ, liệu xạ phân nhỏ hơn và giảm liều so với người lớn [83].

1.3.1.3. Các kỹ thuật xạ trị

Giai đoạn 1950 đến 1970 là giai đoạn sử dụng rộng rãi các máy XT từ xạ trị dùng nguồn Cobalt 60 và các máy tia X hàng triệu vôn. Khoảng những năm 70 các máy gia tốc thẳng đã ra đời. Ngày nay việc XT BN ung thư nói chung và XT UTMH nói riêng hầu như đã được thực hiện bằng máy gia tốc thay thế gần như hoàn toàn máy Cobalt 60 [81].

- *XT theo không gian 3 chiều (Three – Dimensional Conformal Radiation Therapy - 3D-CRT)*

XT phù hợp thể tích là phương pháp XT tập trung liều tối đa vào mô u, hạn chế đến mức tối thiểu trên mô lành qua việc khảo sát lập kế hoạch điều trị theo không gian 3 chiều. Sau khi XT bao trùm thể tích u, thể tích hạch trên đại thể cũng như thể tích ăn lan vì thể từ 40 - 50 Gy, sẽ tiếp tục bổ sung vào u và hạch đến liều triệt để 66 - 70 Gy bằng kỹ thuật phù hợp thể tích (3D-CRT) [83].

- *XT điều biến liều (Intensity modulated radiation therapy - IMRT)*

XT điều biến liều là phương pháp rất hiệu quả cho điều trị ung thư vùng đầu cổ nói chung và UTMH nói riêng. Tuy nhiên, muốn thực hiện kỹ thuật này cần có sự trợ giúp của phần mềm đặc biệt cùng với ống chỉnh trục nhiều lá [79],[83].

- *Xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT)*

VMAT sử dụng phương pháp phát chùm tia liên tục khi quay thân máy qua một hay nhiều cung. Trong khi quay, hệ MLC chuyển động, tạo hình dạng chùm tia; suất liều máy “dose rate” thay đổi liên tục; tốc độ quay của thân máy và góc nghiêng của hệ MLC cũng thay đổi [79], [83], [84].

1.3.2. Hóa trị

UTVMH là loại ung thư nhạy với XT và hóa trị. Về mặt lịch sử, hóa trị UTMH được sử dụng đầu tiên vào những năm 70 cho những trường hợp UTMH tái phát hoặc di căn xa nhằm mục đích vớt vát [45], [84], [85]. Tuy

nhiên, kết quả cho thấy có khoảng 10% BN có thời gian ổn định bệnh khá lâu, kéo dài > 3 năm. Mặc dù với XT đơn thuần tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng và tỷ lệ ST khá cao đối với BN UTMH giai đoạn I, II. Nhưng ở các BN giai đoạn III – IVA, thể biểu mô không biệt hóa theo nhiều nghiên cứu cho thấy nếu chỉ XT đơn thuần có từ khoảng 30% BN bị di căn xa sau điều trị, với trung vị thời gian ST chỉ 12 - 18 tháng [10],[86]. Ngày nay, hóa trị đã khẳng định vai trò quan trọng không thể thiếu trong điều trị cho UTMH giai đoạn muộn.

1.3.2.1. Hóa xạ trị đồng thời

HXT đồng thời là hóa chất được đưa vào cơ thể trong thời gian XT [57],[69],[76].

Chỉ định: Áp dụng cho các BN giai đoạn N2-3, T3-4, BN giai đoạn II nguy cơ cao.

Phác đồ: XT tới liều 70 Gy với phân liều chuẩn trong 7 – 8 tuần cùng lúc với hóa chất Cisplatin 100mg/ m² được truyền tĩnh mạch vào ngày 1, 22, 43 của quá trình XT.

Các phác đồ hóa chất đồng thời:

- Cisplatin 100 mg/ m² được truyền tĩnh mạch vào ngày 1, 22, 43 của quá trình XT.
- Carboplatin AUC được truyền tĩnh mạch ngày 1,8,15,29,36 của quá trình XT (sau đó điều trị bổ trợ với 3 chu kỳ Carboplatin AUC 5 ngày 1 và Flurouracil 1000 mg/ m² truyền liên tục trong 96 giờ, chu kỳ mỗi 4 tuần, bắt đầu 4 tuần sau khi kết thúc XT) trong trường hợp có chống chỉ định hoặc dung nạp kém với Cisplatin.
- Phác đồ Cisplatin hàng tuần (40 mg/ m²).
- Oxaliplatin hàng tuần 70 mg/ m² truyền trong 2 giờ [58], [77].

1.3.2.2. Hóa chất bổ trợ sau

Hóa chất bổ trợ sau là điều trị hóa chất tiến hành sau khi XT với mục đích tiêu diệt nốt những tế bào ung thư còn sót lại sau điều trị chính. Phác đồ chuẩn

của điều trị bổ trợ trong UTMH là CF (Cisplatin 80 mg/m² ngày 1 và 5-FU 1.000mg/m² ngày 1 – 4 lặp lại sau 4 tuần) x 3 chu kỳ. Ngoài phác đồ trên hiện nay sau nhiều thử nghiệm lâm sàng được thực hiện, nhiều tác nhân khác được đưa ra như Cetuximab, các Taxane... Tùy vào giai đoạn bệnh đánh giá đáp ứng sau điều trị chính và thể trạng BN có thể cân nhắc một phác đồ hợp lý cho mỗi BN [57], [69], [76].

1.3.2.3. Hóa chất tân bổ trợ

Điều trị hóa chất tân bổ trợ với mục đích là khử trú tổn thương, sau đó mới điều trị HXT đồng thời [2]. Bất lợi của hóa trị bổ trợ trước là làm chậm lại thời gian điều trị triệt để tại vùng, có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự kháng XT của tế bào ung thư, tăng sự tái sinh của tế bào ung thư, về mặt lý thuyết, điều này làm giảm hiệu quả của XT tiếp sau.

1.3.2.4. Hóa chất cảm ứng

Chỉ định: Trường hợp tiến triển tại chỗ, tại vùng với hạch cổ N2-3 và khối u T3-4, đặc biệt ở những BN có sức khỏe tốt. Đây được coi như phác đồ thường quy hiện nay để điều trị cho các BN giai đoạn tiến triển III – IVA [2],[4],[22]. Các phác đồ được sử dụng:

- Phác đồ TCF (Docetaxel + Cisplatin + 5-FU)
 - Docetaxel (Taxotere): 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Cisplatin: 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - 5-FU (Fluorouracil): 750–1,000 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ (ngày 1–4).
 - Chu kỳ: Lặp lại mỗi 3 tuần, thường 2–3 chu kỳ.
- Phác đồ GP (Gemcitabine + Cisplatin)
 - Gemcitabine: 1,000 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 8.
 - Cisplatin: 75–80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ: Lặp lại mỗi 3 tuần, thường 2–3 chu kỳ.
- Phác đồ CF (Cisplatin + 5-FU)

- Cisplatin: 80–100 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
- 5-FU: 1,000 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ (ngày 1–4).
- Chu kỳ: Lặp lại mỗi 3 tuần, thường 2–3 chu kỳ.

1.3.2.5. Hóa trị với UTVMH tái phát, di căn

Các liệu pháp toàn thân được sử dụng nhiều hơn nhiều trong thực hành lâm sàng và đặc biệt là hóa trị liệu với phác đồ hai loại thuốc hiện đang là tiêu chuẩn vàng, liệu pháp điều trị đầu tay cho UTVMH tái phát [8]. Ngày nay, các phác đồ ba loại thuốc, mặc dù có triển vọng, không được sử dụng do độc tính liên quan cao hơn. Hóa trị đơn vẫn là tiêu chuẩn sau khi hóa trị liệu đầu tay thất bại và liệu pháp nhắm mục tiêu không có vai trò gì trong UTVMH tái phát [8], [9].

1.3.3. Phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ vòm mũi họng là một lựa chọn điều trị được dùng cho UTVMH thể nhú hoặc khi tái phát cục bộ [8]. Trong vài năm qua, đã có những tiến bộ trong kỹ thuật xâm lấn tối thiểu. Cắt bỏ vòm mũi họng rộng bằng nội soi hiện nay là khả thi cho các đợt tái phát chủ yếu áp dụng cho UTVMH tái phát giai đoạn sớm T1, T2 và có thể chỉ định cho giai đoạn tiến triển như T3 và T4. Tuy nhiên chỉ định phẫu thuật cho tái phát giai đoạn tiến triển còn rất hạn chế [53]. Khối u tái phát không phẫu thuật được khi nó có xâm lấn nội sọ đáng kể với sự xâm lấn xoang hang hoặc sự xâm lấn của động mạch cảnh trong. Một đánh giá hồi cứu bao gồm các BN T1 - T3 tái phát được chọn trong một trung tâm duy nhất cho thấy khả năng ST tốt hơn ở nhóm phẫu thuật nội soi so với nhóm chiếu xạ lại [7], [8].

1.3.4. Các biện pháp điều trị khác

- + Miễn dịch
- + Gen liệu pháp
- + Điều trị bằng quang động học

+ Điều trị đích

Liệu pháp miễn dịch, điều trị đích là một chiến lược đầy hứa hẹn, đã chứng minh được hiệu quả ở cả liệu pháp đầu tay và các liệu pháp tiếp theo, và quan trọng là UTVMH là khối u có thể gây ra phản ứng miễn dịch mạnh mẽ ở vật chủ [87]. Có lẽ là do quá trình sinh ung thư do virus gây ra, cho phép biểu hiện một số kháng nguyên virus của tế bào ung thư trên bề mặt tế bào [2].

1.3.5. Theo dõi và đánh giá sau điều trị

Theo dõi mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong năm tiếp theo [15], [77]. Đánh giá:

- + Tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa
- + Phát hiện các biến chứng muộn của XT
- + Đánh giá chất lượng cuộc sống, tình trạng sức khỏe chung của BN.
- + Đánh giá về kết quả ST của BN.

Nội dung khám theo dõi định kỳ gồm [15], [58]:

- + Khám đánh giá toàn trạng, nội soi tai mũi họng, khám vùng đầu cổ tìm hạch tái phát.
- + Chụp X quang phổi, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận.
- + Chụp CT hoặc CHT vùng vòm mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu, mỗi năm 1 lần trong những năm tiếp theo.
- + Sinh thiết: Sinh thiết vòm khi có tổn thương nghi ngờ tái phát tại vòm, sinh thiết hạch khi phát hiện hạch cổ có mật độ chắc tồn tại trên 4 tuần.

Đánh giá tái phát tại chỗ, tại vùng, di căn xa, phát hiện các biến chứng của XT, độc tính của hóa chất. Đánh giá chất lượng cuộc sống tình trạng sức khỏe chung của BN. Qua theo dõi rút ra được thời gian ST không bệnh, thời gian ST toàn bộ, thời gian kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng, tỷ lệ tiến triển, tái phát, di căn [88].

ST toàn bộ (Overall survival- OS) được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi cuối cùng hoặc đến khi BN tử vong [89].

ST không bệnh (Disease free survival- DFS) được tính từ thời điểm bệnh đáp ứng hoàn toàn đến thời điểm bệnh tái phát, di căn hoặc kết thúc theo dõi hoặc tử vong [11], [90], [91].

Thời gian sống không di căn xa (Distance metastasis free survival- DMFS) được tính từ ngày chẩn đoán đến ngày di căn xa hoặc ngày tái khám cuối cùng hoặc khi kết thúc điều trị hoặc khi tử vong [11], [90], [91].

Thời gian sống còn không tái phát khu vực (Recurrent free survival- RFS) được tính từ ngày bắt đầu được điều trị đến ngày tái phát hoặc thời điểm theo dõi cuối cùng hoặc khi BN tử vong [11], [90].

1.3.6. Tái phát, di căn UTVMH sau điều trị

1.3.6.1. Định nghĩa

Di căn xa và tái phát là sự xuất hiện của tái phát cục bộ hoặc khu vực hoặc mới được phát hiện và xác định bằng sinh thiết qua nội soi vòm mũi họng hoặc qua 2 loại chẩn đoán hình ảnh, sau khi bệnh đáp ứng hoàn toàn với điều trị ban đầu xảy ra trên 3 tháng sau khi kết thúc điều trị [11].

- Tái phát UTVMH là xuất hiện lại của khối u tại chỗ hay khu vực sau khi đã đáp ứng hoàn toàn sau ban đầu như XT, HXT. Sự tái phát này có thể xuất hiện tại chỗ (vị trí ban đầu của khối u) hoặc tại vùng lân cận như các hạch bạch huyết gần đó. Khoảng 70% trường hợp tái phát xảy ra tại chỗ, trong khi tái phát tại vùng chiếm khoảng 25% [86].

- Di căn UTVMH sau điều trị là sự lan rộng của tế bào ung thư từ vòm mũi họng đến các cơ quan hoặc mô xa hơn ngoài khu vực đầu và cổ. Các vị trí di căn phổ biến bao gồm xương, phổi và gan [11], [91].

Cả tái phát và di căn trong UTVMH đều là những thách thức lớn trong điều trị, vì chúng là nguyên nhân chính gây tử vong ở BN. Do đó, giám sát sau điều trị là rất quan trọng để phát hiện tái phát kịp thời sớm nhất kể cả khi chưa

phát hiện được bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thông thường giúp tối ưu hóa hiệu quả của các phương pháp điều trị cứu vãn và có thể cải thiện tỷ lệ sống sót [12], [82].

1.3.6.2. Chẩn đoán tái phát, di căn

Hiện nay, theo dõi đánh giá BN thực hiện theo hướng dẫn của NCCN phiên bản 2021, tuy nhiên, việc giám sát NPC gặp nhiều thách thức, và hiện chưa có sự đồng thuận về phương pháp theo dõi tối ưu, dẫn đến sự khác biệt lớn trong thực hành lâm sàng giữa các bác sĩ và cơ sở y tế. Mặc dù các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thường quy như chụp CHT và CLVT có hiệu quả trong phát hiện tái phát, nhưng chúng cũng bị đặt dấu hỏi vì chi phí cao và tiêu tốn nhiều nguồn lực [12], [67]. Chẩn đoán UTMH tái phát hoặc di căn sau điều trị dựa trên sự kết hợp giữa đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng. Trong đó chẩn đoán mô bệnh học, tế bào học là tiêu chuẩn vàng và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò quan trọng trong đánh giá di căn xa [53], [92]. Triệu chứng lâm sàng của BN tái phát, di căn rất phức tạp. Những BN có thể có biểu hiện tại vòm, vùng cổ, có hoặc không có di căn xa. Các khối u tái phát gây triệu chứng cơ quan lân cận, đặc biệt ở những BN có xâm lấn quanh mũi họng hoặc liên quan đến nền sọ. Các BN tái phát, di căn thường toàn trạng và hệ thống miễn dịch thường kém do đã hóa xạ trị [86].

➤ Triệu chứng lâm sàng

- Triệu chứng tái phát: Triệu chứng của UTMH tái phát, di căn sau điều trị cũng như triệu chứng của u nguyên phát. Chủ yếu là các triệu chứng u và triệu chứng mượn của các cơ quan lân cận như tai, mũi xoang, hạch cổ, thần kinh. Ngoài ra các triệu chứng còn bị lẫn vào các biến chứng của xạ trị như viêm mũi xoang, viêm tai giữa, ... BN có thể xuất hiện các triệu chứng như đau họng kéo dài, khó nói, khó thở, xuất hiện khối u hoặc hạch bất thường ở vùng họng hoặc cổ .
- Triệu chứng di căn: Khi UTMH di căn, các triệu chứng có thể bao gồm:

+ Di căn phổi: Tức ngực, ho kéo dài, ho ra máu, khó thở, sốt kéo dài, viêm phổi...

+ Di căn xương: Đau xương dai dẳng, đặc biệt vào ban đêm, xương dễ gãy, đau nhức cơ, cơn đau tăng khi hoạt động mạnh.

+ Di căn gan: Mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân, đau tức vùng hạ sườn phải, vàng da, vàng mắt, cổ trướng...

Tuy nhiên, lâm sàng của UTVMH tiến triển sau điều trị mờ nhạt, không điển hình, nhiều triệu chứng mượn và lẫn vào các biến chứng sau điều trị [93].

➤ Cận lâm sàng

- Nội soi mũi họng kết hợp sinh thiết làm giải phẫu bệnh: Nội soi kiểm tra vòm mũi họng để phát hiện bất thường sau điều trị định kỳ. Nếu có tổn thương nghi ngờ, sinh thiết làm mô bệnh học vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán tái phát tại vòm. Tuy nhiên, tình trạng viêm niêm mạc sau XT, vảy cứng, xơ dính hốc mũi hoặc khít hàm có thể hạn chế hiệu quả của nội soi. Hơn nữa, nội soi có thể bỏ sót các tổn thương tồn dư hoặc tái phát, đặc biệt là các tổn thương dưới niêm mạc. Việc sinh thiết vòm với các nguy cơ gây tổn thương, chảy máu cũng gây khó khăn cho chẩn đoán [61]. Các tổn thương trên nội soi của khối u tái phát cũng như u nguyên phát. Cần phân biệt tổn thương mới và tình trạng viêm vòm mũi họng sau xạ trị. Cũng như trong chẩn đoán UTVMH tiên phát, độ nhạy, độ đặc hiệu của nội soi và nội soi sinh thiết trong chẩn đoán đều trên 90% [66]. Tuy nhiên, trong UTVMH tái phát còn phụ thuộc nhiều vào trang thiết bị, kinh nghiệm của thầy thuốc. Với phương pháp nội soi dải băng tần hẹp có thể cải thiện độ nhạy của việc phát các khối u tái phát niêm mạc vòm mũi họng, nhưng kết quả dương tính giả (không phải khối u) do những thay đổi viêm không đặc hiệu do tác động sau chiếu xạ hay viêm nhiễm [94].
- Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u: Các marker như SCC, Cyfra 21-1, CEA, CA 19-9 được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị và phát hiện tái phát

hoặc di căn xa. Các xét nghiệm này chỉ có giá trị định hướng hỗ trợ chẩn đoán. EBV là một trong các nguyên nhân gây UTVMH nên có nhiều dấu ấn sinh học của EBV đã được dùng trong chẩn đoán UTVMH tiên phát và tiến triển sau điều trị đặc biệt nồng độ cf EBV - AND huyết tương có giá trị cao và được nhiều tác giả đưa vào sử dụng trong thực hành lâm sàng [21], [95]. Độ nhạy và độ đặc hiệu thay đổi tùy thuộc vào loại kháng thể và dấu ấn sinh học được kiểm tra.

+ Xét nghiệm định lượng cf DNA - EBV trong huyết tương hiện nay, tùy thuộc vào trung tâm, kỹ thuật và qui trình xét nghiệm mà độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán tái phát, di căn khác nhau. Tuy nhiên, các tác giả đều công nhận vai trò của xét nghiệm này trong chẩn đoán tiến triển với độ nhạy và đặc hiệu cao có thể lên tới lần lượt 97,1% và 98,6% [95].

+ Xét nghiệm ELISA kết hợp (VCA-IgA và EBNA1-IgA): Cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao lần lượt là 91,45% và 93,45% [95]. Tuy nhiên xét nghiệm này được công nhận vai trò nhiều hơn trong sàng lọc, tầm soát bệnh ở những cộng đồng có nguy cơ cao.

- Chẩn đoán hình ảnh:

+ Chụp CT, CHT đầu, cổ: Giúp xác định kích thước, vị trí và mức độ lan rộng của tổn thương tái phát tại vòm và hạch vùng đầu, cổ. Trên hình ảnh CHT có giá trị cao trong chẩn đoán tái phát u, hạch vùng [93]. CHT phân biệt được hình ảnh viêm niêm mạc vùng vòm mũi họng sau XT cũng như các tổn thương xơ hóa. CHT có tiêm đối quang từ có thể phát hiện u niêm mạc vòm mũi họng kích thước nhỏ và các tổn thương này thường không ngấm thuốc mạnh như niêm mạc bình thường xung quanh hoặc tổn thương viêm. Mặc dù vậy, không phải tất cả niêm mạc vòm có hình dạng bất thường đều là tái phát; tổn thương dạng đóng vảy cứng hoặc hoại tử vòm có thể có hình ảnh CHT tương tự cần kết hợp thêm với nội soi để đánh giá [53], [96]. CHT là xét nghiệm không xâm lấn, không chỉ ứng dụng trong chẩn đoán mà

còn sử dụng trong lập kế hoạch XT, với độ nhạy lên tới 100%, độ đặc hiệu là 93% [66]. Tuy nhiên, cũng như xét nghiệm đánh giá cf DNA – EBV huyết tương xét nghiệm này vẫn không thể thay thế vai trò của giải phẫu bệnh lý.

+ Xạ hình xương bằng SPECT, SPECT/CT: Đánh giá tổn thương di căn xương.

+ PET/CT: Đánh giá tổn thương di căn xa như: gan, phổi, xương, não... Xét nghiệm này có giá trị cao trong chẩn đoán tái phát, di căn, lập kế hoạch điều trị với độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao có thể lên tới lần lượt 93% và 87% [97], [98]. Tuy nhiên, rào cản về mặt giá thành là vấn đề chính khiến xét nghiệm luôn được cân nhắc trong chỉ định cho BN.

+ Chụp CLVT toàn thân: đánh giá di căn phổi, ổ bụng...

- Chọc hạch làm tế bào học: Ngoài dựa trên CT, CHT để chẩn đoán hạch tái phát, với các hạch có thể chọc hút làm tế bào. Chọc hạch giúp chẩn đoán tái phát hạch vùng. Tuy nhiên, tỉ lệ âm tính giả cao và hạch có thể bị xơ hóa sau khi XT, hóa chất [12].

Bảng 1.4. Ưu điểm và nhược điểm của các xét nghiệm trong chẩn đoán tái phát, di căn UTVMH

Xét nghiệm	Ưu điểm	Nhược điểm
cf DNA - EBV	Đặc hiệu cao cho UTVMH, theo dõi tái phát và di căn tốt, không xâm lấn	Đắt hơn các xét nghiệm huyết thanh, cần chuẩn hóa ngưỡng cut-off
EBV-IgA	Dễ thực hiện, có thể dùng tầm soát sớm	Không phản ánh được tình trạng tái phát hay di căn, dễ dương tính giả

Xét nghiệm	Ưu điểm	Nhược điểm
CEA, SCC, CYFRA 21-1	Dễ làm, chi phí thấp	Không đặc hiệu cho UTMH, độ nhạy thấp
CHT, PET/CT, xạ hình xương, CLVT	Đánh giá được tổn thương giải phẫu	Đắt, có thể bỏ sót vi di căn, không thể làm thường xuyên
Mô bệnh học khối u và hạch	Chẩn đoán xác định khi có khối u, hạch rõ ràng	Xâm lấn, khó thực hiện với BN đã XT

Theo nghiên cứu của Wu C. F. và cộng sự năm 2021, chiến lược quản lý UTMH sau điều trị tốt nhất cho giai đoạn tiến triển III – IV là cf DNA - EBV huyết tương trước là yếu tố hướng dẫn kết hợp sau bởi các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (CHT + CLVT hoặc PET/CT) nếu cần. Hướng dẫn sử dụng cf DNA - EBV huyết tương trước giúp làm giảm số lần chẩn đoán hình ảnh cần thiết để phát hiện một ca tái phát, di căn xuống còn ¼ so với chiến lược theo dõi thông thường [12].

1.4. Môi liên quan của Epstein Barr Virus với UTMH

1.4.1. Lịch sử nghiên cứu phát hiện Epstein Barr Virus

Virus Epstein-Barr (EBV), thuộc họ Herpesviridae, lần đầu tiên được phát hiện vào năm 1964 bởi Epstein, Barr và Achong khi quan sát bằng kính hiển vi điện tử các tế bào u lympho lấy từ bệnh nhi Burkitt ở châu Phi [99]. Đây là lần đầu tiên một loại herpesvirus được xác định có liên quan đến ung thư ở người. Sau đó, vào năm 1968, EBV được xác nhận là tác nhân gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn [100], [101]. Trong những năm 1970, các nghiên cứu dịch tễ và huyết thanh học đã xác lập mối liên hệ giữa EBV với nhiều bệnh lý ác tính khác như UTMH, Hodgkin, và Non-Hodgkin ở người suy giảm miễn dịch [100], [101]. Sự phát triển của các kỹ thuật sinh học phân tử như PCR và định lượng DNA EBV trong huyết tương đã góp phần quan trọng vào việc hiểu

rõ hơn vai trò của EBV trong UTVMH [102]. Hiện nay, EBV được Tổ chức Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) xếp vào nhóm tác nhân sinh ung thư loại 1, nhấn mạnh vai trò trung tâm của virus này trong ung thư học hiện đại [103].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về virus Epstein-Barr (EBV) bắt đầu được quan tâm từ những năm 2000, đặc biệt về mối quan hệ với UTVMH. Những nghiên cứu đầu tiên chủ yếu tập trung vào mối liên hệ dịch tễ giữa EBV và UTVMH, khẳng định vai trò của EBV như một yếu tố nguy cơ hàng đầu trong sinh bệnh học của bệnh [104]. Nghiên cứu của Nghiêm Đức Thuận cho thấy có mặt DNA – EBV trong mô sinh thiết khối u vòm mũi họng của BN UTVMH [46]. Đến những năm 2010, các trung tâm nghiên cứu lớn như Học viện Quân y, Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện K Trung ương bắt đầu ứng dụng kỹ thuật định lượng DNA EBV trong huyết tương bằng real-time PCR để hỗ trợ chẩn đoán và đánh giá tiên lượng UTVMH [60], [105], [106]. Kết quả cho thấy nồng độ EBV AND huyết tương có giá trị cao trong phát hiện sớm, có mối liên quan với giai đoạn bệnh, tiên lượng về đáp ứng điều trị [48], [50], [51]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã phân tích kiểu gen EBV tại Việt Nam, đặc biệt các biến thể LMP1 và EBNA1, qua đó góp phần hiểu rõ hơn về độc lực và đặc điểm sinh học của virus trong dân số người Việt [107], [47]. Các kết quả thu được đã giúp xây dựng cơ sở dữ liệu EBV và mở ra triển vọng áp dụng nồng độ EBV ADN trong quản lý và điều trị UTVMH tại Việt Nam.

1.4.2. Cấu tạo Epstein Barr Virus

- EBV là một virus trong nhóm gamma herpesvirus, cấu trúc gồm 4 phần
- Nhân chứa vật chất di truyền của virus là một sợi DNA kép bao gồm 172 kilobases. Sợi DNA của EBV chứa 60% là các base G và C. Cấu trúc của gene EBV gồm 4 phần: chuỗi ngắn, đoạn lặp trong, chuỗi dài, đoạn lặp cuối [108].
 - Vỏ protein: bao quanh nhân gồm 162 capsomer tạo thành gói đối xứng 20 mặt với đường kính 100nm.

- Vỏ trung gian: lớp vỏ có cấu trúc vô định hình nằm giữa vỏ protein và lớp vỏ ngoài, bao gồm màng nhân của tế bào chủ và protein của virus.
- Vỏ ngoài: cấu tạo từ màng sinh chất của tế bào chủ và một số protein của virus, với đặc điểm ba lớp: 2 lớp lipid xen kẽ với các phân tử protein.

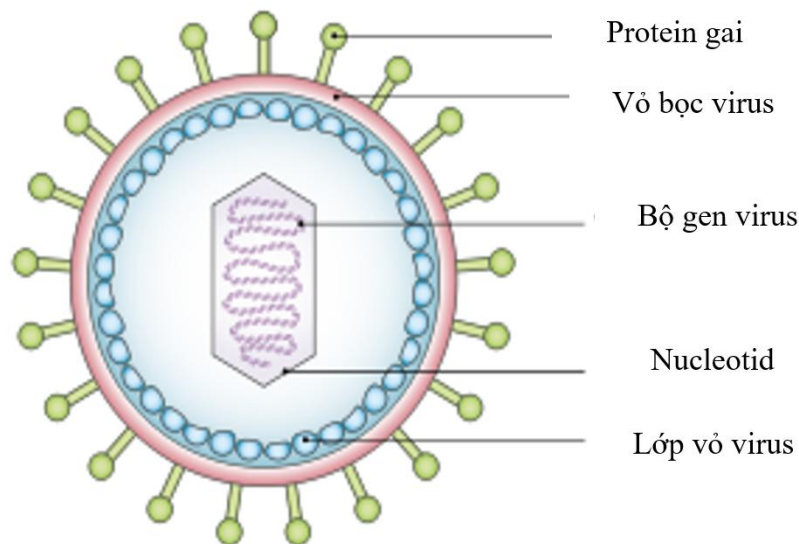
Các protein do virus tổng hợp để tạo thành lớp màng này gồm hai loại chính:

(1) Matrix protein liên kết với phần vỏ protein bên trong;

(2) Glycoprotein nằm xuyên qua màng, gồm hai loại:

+ Glycoprotein ngoài có phần lớn nằm bên ngoài màng tạo thành các "gai" quan sát được trên bề mặt virus bằng kính hiển vi điện tử. Phần nằm bên trong tạo thành chiếc "đuôi" ngắn. Loại protein này là thành phần kháng nguyên chính của lớp vỏ virus.

+ Protein tạo các kênh vận chuyển mang nhiều cấu trúc kỵ nước và nằm xuyên qua màng tạo các kênh (ví dụ các kênh ion) giúp cho virus có khả năng thay đổi tính thấm của màng [46], [108].



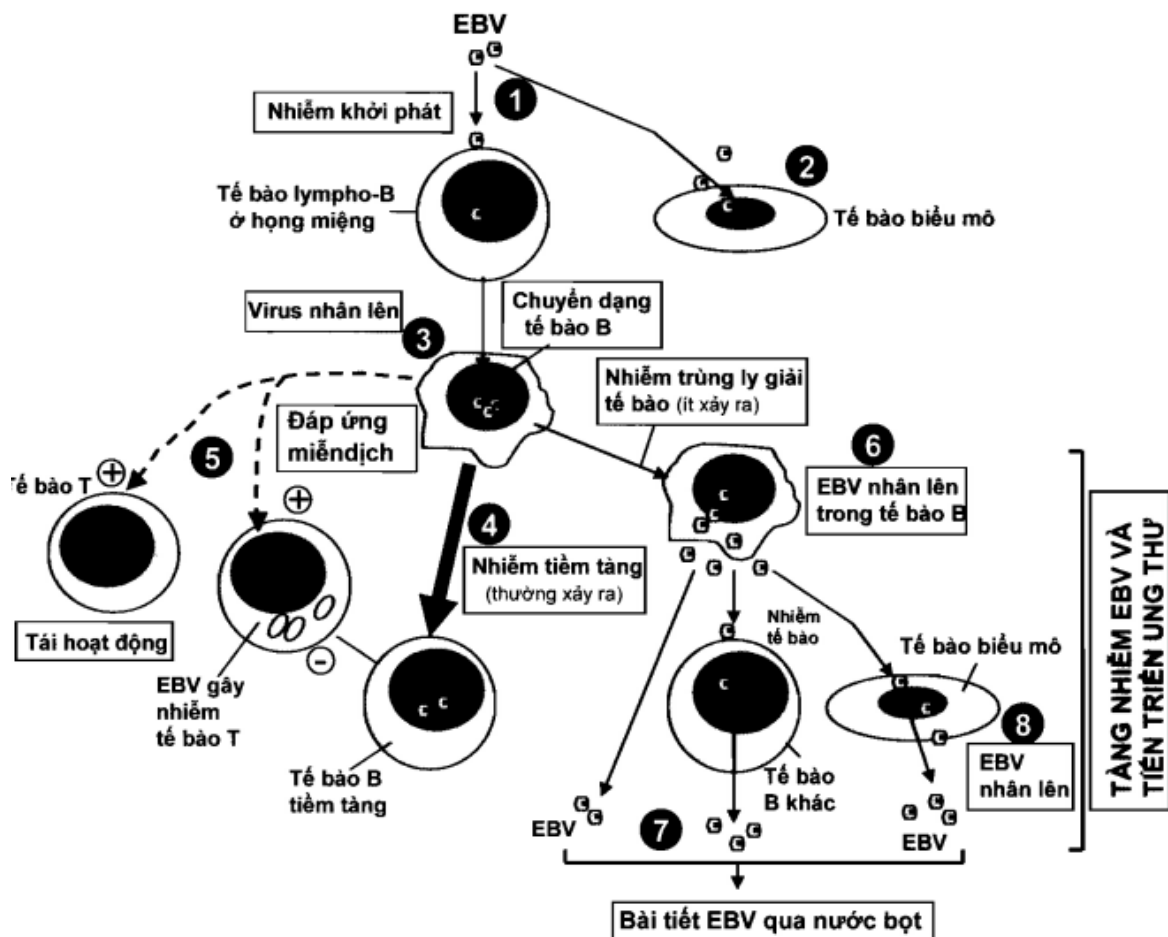
Hình 1.1. Cấu trúc của Epstein Barr Virus

**Nguồn: Theo Ben T. (2010) [109]*

1.4.3. Mối liên quan của Epstein Barr Virus với UTMH

1.4.3.1. Nhiễm Epstein Barr Virus của tế bào biểu mô

EBV được lây truyền qua đường miệng, thông thường nhất bởi nước bọt từ những cá thể nhiễm EBV. Ngoài ra ghép tạng, truyền máu cũng là đường lây truyền bệnh. Các nhà nghiên cứu cho rằng virus được tái sao ở liên bào tuyến nước bọt mang tai và biểu mô đường hô hấp. Virus được phóng thích một cách không liên tục trong nước bọt của hầu hết những người nhiễm EBV, sau đó EBV sẽ nhiễm vào tế bào lympho B và tế bào biểu mô vòm mũi họng qua receptor CD21 và thông qua hiện tượng thực bào qua trung gian receptor với IgA. Receptor CD21 của EBV là gp [110].



Hình 1.2. Quá trình tiến triển của EBV trong cơ thể bị nhiễm

* Nguồn: Theo Murray Y. và cộng sự (2001) [110]

Với những tế bào biểu mô không biểu lộ receptor CD21, virus có thể nhiễm vào bằng những cách sau:

- Thứ nhất, tiếp cận giữa tế bào biểu mô vòm mũi họng và tế bào nhiễm EBV. Tế bào B đi vào chu trình dung giải, bung ra các bản sao của virus, cung cấp một số lượng lớn các hạt virus mới cho các tế bào khác trên một diện rộng [54], [111], [112].
- Thứ hai, virus vào tế bào biểu mô bởi hiện tượng thực bào qua trung gian receptor với IgA. Virus có thể được tìm thấy ở nước bọt với đặc tính ngắt quãng trong nhiều năm sau, gợi ý một cách gián tiếp rằng bản sao virus ở thể dung giải cũng có thể xảy ra ở tế bào biểu mô [54], [111], [113].

1.4.3.2. Biểu lộ Epstein Barr Virus ở khối u vòm mũi họng

Trong cơ thể, EBV có 3 hướng tiếp tục phát triển [47], [111], [114].

- Xâm nhập vào tế bào biểu mô và nhân lên.
- Gây xơ nhiễm và xâm nhập vào tế bào lympho B để thực hiện sự nhân lên trong tế bào này.
- Tàng nhiễm và tiến triển ung thư khi có đủ điều kiện.

Ngoài ra, quá trình nhiễm EBV cũng có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch, chủ yếu là miễn dịch qua trung gian tế bào trong đó có vai trò của lympho T. Kiểu hình của nhiễm EBV ở thể tiềm ẩn được chia làm 3 type (I, II, III) tùy theo sự biểu lộ của 10 gen tiềm ẩn. UTMH thuộc type II với sự biểu lộ của *LMPI-2A*, *2B*, *EBER*, *EBNA1* trong đó LMP1 là một trong số các protein của EBV thường được biểu lộ ở các khối u vòm mũi họng [47], [115].

Theo nhiều tác giả, LMP1 đóng vai trò then chốt trong sự biến đổi ác tính của lympho B invitro và là gen EBV duy nhất có tác dụng biến đổi và ức chế sự biệt hóa của tế bào biểu mô. Vì thế, nhiều tác giả cho rằng LMP1 có vai trò quan trọng trong phát sinh và phát triển của UTMH [54], [116], [117], [118].

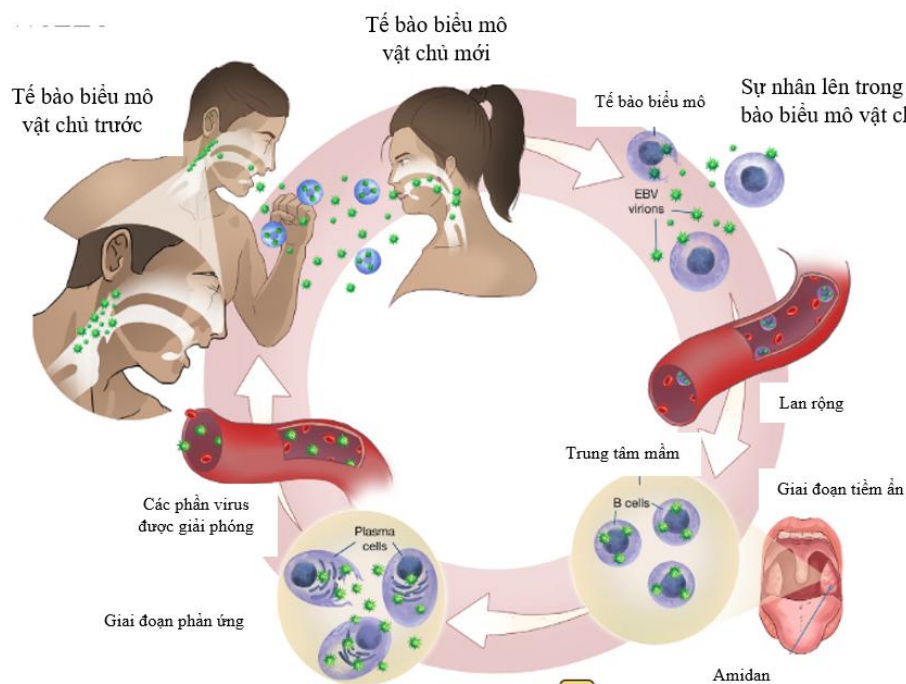
1.4.3.3. Vai trò của LMP1 trong bệnh sinh của UTVMH

Phát hiện thấy LMP1 có mặt trong các mẫu sinh thiết vòm mũi họng có tổn thương tiền ác tính bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, vì vậy LMP1 có liên quan đến rối loạn điều hòa phát triển của tế bào biểu mô. LMP1 hoạt hóa gen gây ung thư của tế bào là bcl-2 (B cell leukemia/lymphoma), có tác dụng chống lại hiện tượng chết theo chương trình (apoptosis) trong tế bào B của người. Sự cảm ứng của bcl -2 thông qua LMP1 có thể góp phần cho sự ST của virus trong quần thể những tế bào B sống dài ngày. Trong tế bào biểu mô, LMP1 dường như ngăn cản sự biệt hóa và chống lại hiện tượng chết theo chương trình theo cách độc lập (không giống bcl-2), bằng cách tăng biểu lộ gen A20, là gen có khả năng ngăn cản apoptosis trong những tế bào B và cả tế bào biểu mô [21], [47].

1.4.3.4. Epstein Barr Virus như là một yếu tố phát sinh và phát triển và ung thư biểu mô vòm mũi họng

Giả thuyết đầu tiên cho rằng EBV có thể liên quan với UTVMH đã được đề cập từ những năm 1965. Các loại kháng thể chống EBV, cả IgG và IgA ở huyết thanh BN UTVMH cao hơn 8 - 10 lần những BN ung thư khác hoặc người khỏe về lâm sàng. Những kháng thể chống kháng nguyên (KN) EBV là VCA (KN vỏ), EA (KN sớm) và EBNA (KN nhân) của virus đã được phát hiện sau đó [114], [119]. Thử nghiệm đơn giản IgA/VCA đã được sử dụng rộng rãi, thường quy ở một số nước trong đó có Việt Nam. Kết quả của xét nghiệm này đã cho thấy tỷ lệ UTVMH ở những cá thể có IgA/VCA dương tính cao hơn hàng trăm lần những cá thể âm tính [120]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Huệ và cộng sự (2020) cho thấy kết hợp 2 kháng thể trên cho kết quả tốt hơn trong chẩn đoán UTVMH với độ nhạy và độ đặc hiệu là 93,3% và 92,5% [120]. Xét nghiệm này có giá trị dùng để phát hiện những cá thể có nguy cơ cao với UTVMH.

Mối liên quan EBV và UTVMH được khẳng định thêm bởi việc phát hiện sự có mặt của DNA của EBV trong những mẫu sinh thiết vòm mũi họng của BN. Bằng chứng cho rằng DNA của EBV là từ tế bào UTVMH chứ không phải từ lympho thâm nhiễm đã được khẳng định bởi việc xác định DNA của virus ở chuột trụi lông được truyền khối u lấy từ BN UTVMH, khối u này không chứa lympho thâm nhiễm [114], [121]. Hơn nữa, bản sao các gen của EBV là EBER, EBNA1 và LMP1, LMP2 được tìm thấy các mẫu sinh thiết UTVMH hoặc ở tổn thương tiền ác tính của tế bào bị nhiễm EBV, ủng hộ giả thuyết EBV là yếu tố khởi phát trong cả quá trình nhiều bước dẫn đến sự phát triển của UTVMH [21], [114].



Hình 1.3. Cơ chế biểu hiện của cf DNA – EBV trong huyết tương

* Nguồn: Theo Rong Tan và cộng sự (2020) [122]

Việc phát hiện ra số lượng cf DNA – EBV lưu hành tự do cao ở các BN UTVMH và những nghiên cứu đã nêu ra vai trò của cf DNA – EBV huyết tương với chẩn đoán và điều trị đã dẫn đến sự bùng nổ của các kỹ thuật định lượng nồng độ cf DNA – EBV trong huyết tương. Các mục tiêu gen EBV khác nhau,

chẳng hạn như BamHI-W và RNA-1 được mã hóa EBV (EBER-1) đã được sử dụng để định lượng nồng độ cf DNA – EBV [102], [122], [123]. Cơ sở lý luận của việc phát hiện cf DNA – EBV lưu hành tự do huyết tương ở BN UTMH phụ thuộc vào quá trình các tế bào biểu mô ung thư ở vòm mũi họng giải phóng cf DNA – EBV trong quá trình chết tự nhiên [122], [124], [125]. Các đoạn cf DNA – EBV do tế bào ung thư biểu mô bị nhiễm giải phóng ra huyết tương thường có đoạn ngắn hơn (ít hơn 181 cặp bazơ) so với các đoạn cổ điển được giải phóng trong giai đoạn ly giải của virus, vì vậy có thể định lượng tốt bằng cách sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase (PCR) [122], [126], [127].

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng, các tế bào khối u trong UTMH khi bị chết theo chương trình đã giải phóng vào hệ thống tuần hoàn một số lượng rất lớn các bản sao DNA của EBV (có thể lên tới hàng trăm triệu bản sao mỗi ngày) [125], [128], [129]. Đồng thời cf DNA – EBV lưu hành trong máu ngoại vi cũng nhanh chóng bị loại bỏ khỏi hệ thống tuần hoàn với thời gian bán thải chỉ 2 giờ [130]. Chính vì tốc độ đào thải nhanh như vậy nên hầu như toàn bộ cf DNA – EBV có huyết tương đều mới được tạo ra từ tổ chức khối u [122], [131].

1.4.4. Kỹ thuật Realtime PCR trong xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

Kỹ thuật Realtime PCR là phản ứng khuếch đại gen có thể xác định được nồng độ ngay trong quá trình phản ứng thông qua hệ thống nhận biết của máy. Các sản phẩm được gắn với huỳnh quang và dựa vào ngưỡng phát hiện huỳnh quang sớm hay muộn sẽ biết được số lượng DNA đích ban đầu có trong ống phản ứng [105], [106].

Ưu điểm của kỹ thuật Realtime PCR là không cần phải thực hiện các bước phân tích kết quả sau phản ứng để xác định kết quả giống như những phản ứng PCR thông thường. Với kỹ thuật này có thể xác định được lượng sản phẩm PCR tại từng thời điểm của quá trình khuếch đại và xác định chính xác định lượng

được nồng độ DNA đích ban đầu. Nhờ sử dụng các chất phát huỳnh quang gắn vào sợi DNA kép nên kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn rất nhiều lần so với kỹ thuật PCR truyền thống. Đặc biệt, với kỹ thuật Realtime thí nghiệm thực hiện phản ứng trong hệ thống kín, không cần các thao tác để phân tích kết quả sau phản ứng, do đó rút ngắn được thời gian thực hiện và giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm [108], [132].

Kết quả khuếch đại DNA đích được thể hiện qua biểu đồ khuếch đại của phản ứng và hiển thị trên máy ngay sau mỗi chu kỳ nhiệt của phản ứng trong kỹ thuật Realtime PCR. Biểu đồ biểu hiện cường độ huỳnh quang phát ra từ các ống phản ứng khi nhận nguồn sáng kích thích thể hiện trên trục tung (Y) tương ứng với sự gia tăng của các chu kỳ nhiệt thể hiện trên trục hoành (X). Trong kỹ thuật này sự khuếch đại trải qua 3 giai đoạn chính gồm giai đoạn ủ, giai đoạn lũy thừa và giai đoạn bình nguyên. Quá trình khuếch đại của phản ứng chu kỳ ngưỡng Ct (threshold cycle) là chu kỳ nhiệt mà ở tại thời điểm đó hệ thống nhận biết của máy ghi nhận được tín hiệu huỳnh quang phát ra từ phản ứng PCR và bắt đầu vượt qua cường độ huỳnh quang nền. Giá trị Ct thấp hay cao phụ thuộc vào nồng độ DNA đích ban đầu có trong phản ứng. Nồng độ DNA đích có trong mẫu thử ban đầu càng lớn thì Ct càng thấp và ngược lại. Như vậy, điểm khác biệt cơ bản so với PCR truyền thống là có thể dựa vào chu kỳ ngưỡng Ct và thang nồng độ chuẩn của phản ứng để xác định chính xác nồng độ DNA đích có trong mẫu thử ban đầu [132]. Kỹ thuật Realtime PCR được ứng dụng trong việc định lượng nồng độ EBV trong mẫu mô hoặc huyết tương BN. Dựa vào việc phân tích tín hiệu huỳnh quang và so sánh với biểu đồ chuẩn, số lượng chính xác các bản sao của EBV trong mẫu phân tích sẽ được xác định [105], [106].

Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm Realtime PCR định lượng cf DNA – EBV huyết tương có thể thay đổi tùy theo kỹ thuật xét nghiệm và phòng thí nghiệm [133]. Năm 2017, tác giả Chan K.C.A và cộng sự công bố độ nhạy của

xét nghiệm là 97,1% và độ đặc hiệu là 98,6% [126]. Nghiên cứu của Vu Nguyen Quynh Anh và cộng sự (2020) ở Việt Nam công bố xét nghiệm với độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự lần lượt là 97,4%, và 98,2% [105]. Năm 2024, tác giả Jiang W. và cộng sự, tổng hợp giá trị của các xét nghiệm sử dụng dấu ấn sinh học của EBV cho thấy xét nghiệm định lượng cf DNA-EBV có giá trị với độ nhạy độ đặc hiệu > 90% [134]. Những kết quả này cho thấy xét nghiệm cf DNA – EBVN huyết tương là một phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán, theo dõi UTMH.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 84 BN UTMH thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 8/2021 đến 8/2024 thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- UTMH là thể biểu mô không biệt hóa theo phân loại của WHO 4th.
- Giai đoạn bệnh III, IVA theo AJCC/UICC 2018.
- BN được điều trị HXT đồng thời.
- BN được đánh giá đáp ứng điều trị hoàn toàn sau điều trị HXT và không phát hiện tổn thương tái phát và hoặc di căn trong vòng 3 tháng sau khi kết thúc HXT.
- Định lượng nồng độ cfDNA – EBV huyết tương đầy đủ theo các mốc (trước điều trị, khi đánh giá đáp ứng điều trị sau HXT, sau khi đánh giá đáp ứng sau HXT 6 và 12 tháng), không được lấy mẫu sau khi ghi nhận tái phát, di căn.
- BN được theo dõi, đánh giá sau điều trị đầy đủ.
- Đầy đủ hồ sơ bệnh án.
- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN đã được XT và hoặc hóa chất trước khi vào nghiên cứu.
- BN mắc ung thư khác đồng thời.
- BN xin rút khỏi nghiên cứu.
- Hồ sơ bệnh án và thông tin không rõ ràng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại:

- Bộ môn Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103
- Khoa xạ Đầu cổ, Bệnh viện K Trung ương cơ sở Tân Triều
- Phòng Công nghệ gen và di truyền tế bào - Viện Nghiên cứu Y dược học Quân sự, Học viện Quân y.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian từ tháng 8/2021 đến tháng 8/2024.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt trường hợp, tiền cứu và theo dõi dọc.

Cỡ mẫu: Để tính cỡ mẫu nghiên cứu, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho việc ước tính tỷ lệ:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu

α : là mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (tương ứng với độ tin cậy 95%)

$Z_{(1-\alpha/2)}$: tra giá trị từ bảng, tương ứng với giá trị của $\alpha = 1,96$

p: là tỷ lệ BN có tái phát và hoặc di căn sau điều trị theo nghiên cứu của Phạm Tiến Chung năm 2018 $p=0,3$ [84].

δ : là độ lệch tuyệt đối yêu cầu là $\pm 10\%$ (0,10)

Áp dụng công thức trên thu được kết quả: $n=81$.

Trong nghiên cứu này chúng tôi có 84 BN đảm bảo cỡ mẫu cho độ tin cậy phân tích.

2.3. Các biến số, chỉ số và nội dung nghiên cứu

Bảng 2.1. Các biến số, chỉ tiêu nghiên cứu

Mục tiêu	Biến số	Định nghĩa biến số	Phương pháp thu thập
Mục tiêu 1: Xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA trước và sau điều trị	Tuổi	Tính theo năm	Hỏi, bệnh án
	Giới	Nam/ nữ	Hỏi, bệnh án
	Giai đoạn bệnh	T, N, TNM	Bệnh án
	Thể tích XT	cm ³	Kế hoạch XT
	Thể tích khối u thô	cm ³	Kế hoạch XT
	Hóa chất cảm ứng	Gen + Cis, CF, TCF	Bệnh án
	Phương pháp XT	3D, IMRT, VMAT	Bệnh án, kế hoạch XT
	Hóa chất đồng thời	Cis, Car	Bệnh án
	Thời gian điều trị	Tính theo tháng, tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi kết thúc HXT (tháng)	Bệnh án
	Tái phát	Được xác nhận bằng tế bào học và xét nghiệm mô bệnh tại vòm mũi họng và hoặc tại hạch vùng cổ	Bệnh án, hồ sơ khám
	Di căn	Được xác nhận bằng mô bệnh học hoặc được dựa trên ít nhất 2 chẩn đoán hình ảnh	Bệnh án, hồ sơ khám
	ST toàn bộ	Tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi cuối cùng hoặc đến khi BN tử vong (tháng)	Bệnh án, hồ sơ khám

Mục tiêu	Biến số	Định nghĩa biến số	Phương pháp thu thập
	ST không bệnh	Tính từ thời điểm được đánh giá bệnh đáp ứng hoàn toàn đến thời điểm bệnh tái phát, di căn hoặc kết thúc theo dõi hoặc tử vong (tháng)	Bệnh án, hồ sơ khám
	preEBV	Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị (copy/ml)	- Định lượng bằng kỹ thuật Realtime PCR, trên máy Rotor-Gene Q.
	postEBV	Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương khi đánh giá đáp ứng điều trị sau HXT (copy/ml)	
	EBV6	Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương khi đánh giá đáp ứng điều trị sau 6 tháng (copy/ml)	
	EBV12	Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương khi đánh giá đáp ứng điều trị sau 12 tháng (copy/ml)	
	Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương	Mức 0, 300, 500, 1500 và 4000 copy/ml	Thuật toán thống kê
	pre-postEBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước điều trị và khi đánh giá đáp ứng điều trị	Thuật toán thống kê

Mục tiêu	Biến số	Định nghĩa biến số	Phương pháp thu thập
	6-postEBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau đánh giá đáp ứng điều trị 6 tháng và khi đánh giá đáp ứng điều trị	Thuật toán thống kê
	12-postEBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau đánh giá đáp ứng điều trị 12 tháng và khi đánh giá đáp ứng điều trị	Thuật toán thống kê
	12-6EBV	Biến thiên nồng độ cf EBV ADN huyết tương sau đánh giá đáp ứng điều trị 12 tháng và 6 tháng sau đánh giá đáp ứng điều trị	Thuật toán thống kê
Mục tiêu 2: Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn	Mối quan hệ giữa preEBV và giai đoạn bệnh, tái phát, di căn, tái phát, di căn	Phân bố nồng độ theo giai đoạn bệnh, tái phát, di căn, tái phát, di căn	Thuật toán thống kê
	Giá trị dự báo tình trạng tái phát, di căn, tái phát di căn của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị.	Giá trị ngưỡng của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với diện tích dưới đường cong trên 0,6 và p	Thuật toán thống kê
	Giá trị tiên lượng ST của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị	Giá trị ngưỡng dự báo tình trạng tái phát, di căn với ST toàn bộ và ST không bệnh	Thuật toán thống kê

2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.4.1. Bước 1: Khai thác thông tin BN, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá các kết quả phân loại mô bệnh học và giai đoạn T, N

- Tiếp nhận BN
- Phân loại kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa theo WHO 4th – 2017 (ung thư biểu mô tế bào vảy, không sừng hóa, típ không biệt hóa) [13], [75].
- Đặc điểm lâm sàng: Triệu chứng cơ năng, thực thể (vị trí u, hình ảnh khối u, hướng lan tràn), hạch cổ (vị trí, kích thước, mật độ, màu sắc da) để sơ bộ xác định giai đoạn bệnh.
- Đặc điểm cận lâm sàng: CLVT đầu cổ, siêu âm vùng cổ, chụp CHT, PET/CT. Cần đánh giá: Khối u vòm mũi họng: vị trí u, kích thước khối u, xâm lấn của khối u.

Bảng 2.2. Mô tả đặc điểm u trên chẩn đoán hình ảnh

Giai đoạn	Mô tả
T1	Khối u khu trú ở vòm hoặc lan đến họng miệng, Và / hoặc lan đến hốc mũi, không liên quan đến thành bên họng
T2	Khối u xâm lấn khoảng bên họng, và / hoặc liên quan đến mô mềm lân cận: cơ chân bướm trong, chân bướm ngoài, cơ trước sống
T3	Khối u xâm lấn các cấu trúc xương: nền sọ, đốt sống cổ, cấu trúc chân bướm, và / hoặc xoang cạnh mũi
T4	Khối u xâm lấn nội sọ, dây thần kinh sọ, hạ họng, ổ mắt, tuyến mang tai, và / hoặc thâm nhiễm mô mềm quá mặt ngoài cơ chân bướm ngoài

**Nguồn: Theo UICC/AJCC (2018) [75]*

- Hạch cổ: Chẩn đoán hạch di căn: dựa trên lâm sàng, mô bệnh học, tế bào học và hình ảnh [65], [84]. Cụ thể:

+ Tiêu chuẩn vàng: dựa vào mô bệnh học của hạch là ung thư biểu mô không sừng hóa típ không biệt hóa, hoặc tế bào học ung thư biểu mô di căn.

+ Dựa trên chẩn đoán hình ảnh:

- Siêu âm hạch vùng cổ: Kích thước hạch với đường kính ngắn ≥ 10 mm (trừ một số vị trí như hạch cổ nhóm II > 15 mm), hạch tròn (tỷ lệ trục gần/trục dài ≥ 0.5), mất cấu trúc rốn hạch, tăng sinh mạch bất thường (hạch di căn có tăng tưới máu bất thường ở vùng vỏ), dấu hiệu hoại tử (bên trong hạch có vùng giảm âm hoặc không đồng nhất).
- CLVT đầu, cổ: Kích thước hạch cổ trục ngắn ≥ 10 mm (hạch nhóm II > 15 mm). Hoại tử trung tâm, vùng giảm tỷ trọng bên trong hạch. Vôi hóa bất thường, hạch có vôi hóa dạng rải rác có thể gợi ý di căn. Xâm lấn cấu trúc lân cận, hạch dính chùm hoặc xâm lấn mỡ xung quanh.
- CHT: Trên T2WI, hạch di căn thường có tín hiệu cao hơn so với hạch lành. Khuếch tán hạn chế trên DWI, hạch di căn thường có giá trị ADC thấp do tế bào ung thư đặc hơn. Xâm lấn mô xung quanh: Đính vào các cấu trúc lân cận hoặc mất ranh giới rõ.
- PET/CT: Tăng hấp thu FDG, chỉ số SUVmax cao hơn hạch lành, thường SUVmax $> 2,5$ được coi là nghi ngờ. Mất hình dạng bình thường, hạch có bờ không đều hoặc mất rốn hạch.

Bảng 2.3. Mô tả đặc điểm hạch trên chẩn đoán hình ảnh

Giai đoạn	Mô tả
N0	Không có dấu hiệu lan tràn hạch
N1	Di căn hạch cổ một bên, và / hoặc hạch sau hầu cùng bên hoặc 2 bên, kích thước ≤ 6 cm, trên mức bờ dưới sụn nhẫn
N2	Di căn hạch cổ 2 bên, kích thước ≤ 6 cm, trên mức bờ dưới sụn nhẫn
N3	Di căn hạch cổ cùng bên hoặc 2 bên, kích thước > 6 cm, và / hoặc nhóm hạch dưới mức bờ dưới sụn nhẫn

**Nguồn: Theo UICC/AJCC (2018) [75]*

- Phân chia giai đoạn bệnh theo UICC/AJCC 8th - 2018 [75]: dựa trên lâm sàng, CLVT vòm mũi họng, siêu âm, CHT, PET/CT...

Giai đoạn III: T0,1,2N2M0; T3N0,1,2M0

Giai đoạn IVA: T4, N bất kỳ, M0; T bất kỳ, N3, M0

- Lập bệnh án nghiên cứu

2.4.2. Bước 2: Định lượng và đánh giá nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị

+ Lấy mẫu máu huyết tương định lượng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị (preEBV).

2.4.3. Bước 3: Thực hiện điều trị

Theo phác đồ đang áp dụng tại Bệnh viện K dựa hướng dẫn của bộ y tế theo Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 04 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế về chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu và theo hướng dẫn của NCCN – 2021, theo hướng dẫn trong nghiên cứu đa trung tâm của Tal Ben-Ami và cộng sự (2021) [15], [77], [135]. Tất cả BN được điều trị HXT đồng thời có hoặc không có hóa chất cảm ứng. BN điều trị tuân thủ nguyên tắc điều trị về liều xạ và liều hóa chất tại khối u và hạch đảm bảo hiệu quả tiêu diệt hoàn toàn tế bào ác tính (Phụ lục 1).

- XT: Tiến hành tại trung tâm Xạ trị kỹ thuật cao và Khoa Xạ đầu cổ, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.
- Hóa chất tại khoa Nội, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

+ Đánh giá việc điều trị

Mức độ hoàn thành phác đồ điều trị: BN được quản lý việc chấp hành phác đồ hàng tuần thông qua khám đánh giá biến chứng của hóa chất và XT. Nhóm nghiên cứu định kỳ hàng tuần thăm khám cùng bác sĩ điều trị để đánh giá biến chứng của hóa, XT và toàn trạng BN. BN không có biến chứng được ký sổ XT để tham gia đợt XT tiếp theo. Việc này đảm bảo BN không bị gián đoạn điều trị > 1 tuần và > 4 tuần trong cả kế hoạch điều trị.

BN có các biến chứng được kết hợp điều trị ngay, không có gián đoạn lâu ảnh hưởng đến phác đồ điều trị.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn những BN đủ điều kiện được đánh giá đáp ứng điều trị và độc tố của phác đồ điều trị theo khuyến cáo của Diễn đàn hợp tác hạt nhân Châu Á (FNCA) [84], [85], [136]. BN được đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 năm 2009.

2.4.4. Bước 4: Đánh giá đáp ứng điều trị và định lượng cf DNA – EBV huyết tương khi kết thúc XT

- Sau khi kết thúc điều trị đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 Guidelines - 2009 sau khi kết thúc XT 1 tháng. Đánh giá đáp ứng điều trị của khối u và hạch (khối u rắn) dựa vào chụp CLVT hoặc CHT đo đường kính lớn nhất của khối u, hạch (có thể gồm nhiều tổn thương trên nhiều cơ quan) trước và sau điều trị. Cụ thể:

Bảng 2.4. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1

Các nguyên tắc	Mô tả
Phương thức chẩn đoán hình ảnh	CLVT có tiêm cản quang hoặc CHT có tiêm đối quang từ, độ dày lát cắt ≤ 5 mm. CLVT hoặc CHT phải được sử dụng cùng một thông số kỹ thuật trong suốt quá trình theo dõi
Tổn thương đích	- Tổn thương đo được với đường kính trục dài nhất ≥ 10 mm trên CLVT hoặc CHT - Hạch: Hạch cổ trục ngắn ≥ 10 mm (hạch nhóm II > 15 mm)
Số lượng tổn thương đích	- Tối đa 5 tổn thương đích - Tối đa 2 tổn thương đích trên một cơ quan
Đo kích thước tổn thương đích	- Khối u: đường kính theo trục dài nhất - Hạch: đường kính theo trục ngắn (chỉ những hạch ≥ 10 mm, hạch nhóm II > 15 mm)

Các nguyên tắc	Mô tả
Tổn thương không đích	- Các tổn thương u theo trục dài < 10 mm - Hạch bệnh lý với trục ngắn ≥ 10 mm và <15mm
Độ đáp ứng	Tiêu chí đánh giá
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	- Tất cả các tổn thương đích biến mất - Tất cả các hạch (đích hoặc không đích) đều giảm kích thước < 10 mm theo trục ngắn - Không có tổn thương mới
Đáp ứng một phần (PR)	- Giảm tổng đường kính dài nhất của các tổn thương đích $\geq 30\%$ - Biến mất hoặc không thay đổi các tổn thương không đích (tăng nhẹ kích thước tổn thương không đích không được xem là bệnh tiến triển) - Không có tổn thương mới
Không đáp ứng (SD)	Tất cả các trường hợp còn lại
Bệnh tiến triển (PD)	- Tăng tổng đường kính dài nhất của tổn thương đích ≥ 5mm (giá trị tuyệt đối) và $\geq 20\%$ (giá trị tương đối) - Hoặc có một hoặc nhiều tổn thương mới - Hoặc tiến triển rõ rệt của các tổn thương không đích

**Nguồn: Theo Eisenhauer E. A. và cộng sự (2010) [137]*

- Lấy mẫu máu huyết tương định lượng nồng độ cfDNA – EBV huyết tương sau điều trị (khi đánh giá đáp ứng điều trị sau HXT - postEBV).

2.4.5. Bước 5: Theo dõi tình trạng tái phát, di căn của bệnh sau khi kết thúc điều trị

➤ **Theo dõi định kỳ:** 3 tháng 1 lần trong 2 năm đầu sau khi được đánh giá đáp ứng điều trị hoàn toàn, đánh giá toàn trạng, các biến chứng của HXT, tình trạng tái phát, di căn xa, tử vong. Nhóm nghiên cứu định kỳ gọi điện trước 1-4 tuần nhắc lịch khám, tư vấn và hỗ trợ BN mọi thời điểm qua điện thoại về các vấn đề liên quan đến bệnh lý cũng như chế độ và lịch trình thăm khám. Nội dung khám theo dõi định kỳ gồm:

- Khám đánh giá toàn trạng, nội soi tai mũi họng, khám vùng đầu cổ.
- Xét nghiệm thường qui chụp X quang phổi, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận.
- Xét nghiệm chẩn đoán tái phát, di căn: Sinh thiết vòm mũi họng làm giải phẫu bệnh, sinh thiết hạch làm giải phẫu bệnh hoặc chọc hạch làm tế bào.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh chuyên sâu: CLVT hoặc CHT hoặc PET/CT mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu, mỗi năm 1 lần trong những năm tiếp theo hoặc khi có nghi ngờ tái phát hoặc di căn.

Hiện nay với quy trình đánh giá thường quy này nếu BN không có nghi ngờ tái phát, di căn quá trình khám đánh giá diễn ra tại khoa Khám bệnh, Bệnh viện K trong vòng 24 – 48 giờ. Khi có nghi ngờ tái phát, di căn BN vẫn thực hiện toàn bộ quá trình khám tại khoa Khám bệnh thời gian trung bình 3-5 ngày trừ với di căn tuyến nước bọt BN cần phải nhập viện để phẫu thuật cắt u hoặc sinh thiết u làm giải phẫu bệnh. Sau khi có chẩn đoán tái phát, di căn BN có thể nhập viện điều trị tiếp hoặc theo nguyện vọng điều trị ở tuyến dưới.

➤ **Chẩn đoán xác định tái phát, di căn:** dựa trên các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng, hoặc chẩn đoán thông qua 2 xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

- Tái phát tại vòm: Sinh thiết vòm khi có tổn thương nghi ngờ tái phát tại vòm mũi họng. Nội soi sinh thiết vòm mũi họng làm giải phẫu bệnh cho kết quả ung thư biểu mô không biệt hóa.
- Tái phát hoặc di căn hạch: Chọc hạch làm tế bào và hoặc sinh thiết hạch làm giải phẫu bệnh là di căn biểu mô không biệt hóa có nguồn gốc từ vòm mũi họng khi phát hiện hạch cổ có mật độ chắc tồn tại trên 4 tuần. Trong một số trường hợp không điển hình BN được làm hóa mô miễn dịch để xác định nguồn gốc ung thư biểu mô là từ vòm mũi họng. Hoặc có CHT đầu cổ hoặc PET/CT và siêu âm hoặc CLVT đầu cổ cho kết quả hạch di căn.
- Di căn xa:
 - + Di căn phổi: CLVT lồng ngực và x-quang phổi hình ảnh di căn thứ phát, PET/CT hình ảnh di căn phổi.
 - + Di căn ổ gan: CLVT ổ bụng và siêu âm hình ảnh di căn thứ phát, PET/CT hình ảnh di căn gan.
 - + Tuyến nước bọt: sinh thiết làm giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô không biệt hóa có nguồn gốc từ vòm mũi họng.
 - + Di căn xương: Chụp xạ hình xương.
- **Đánh giá ST:** Đánh giá chất lượng cuộc sống tình trạng sức khỏe chung của BN. Qua theo dõi rút ra được thời gian ST không bệnh, thời gian ST toàn bộ.
 - ST toàn bộ tính theo tháng.
 - ST không bệnh tính theo tháng.
 - Kết quả về ST toàn bộ: Theo dõi ST bằng cách gửi thư, điện thoại để lấy thông tin sống hay chết của BN ở thời điểm kết thúc nghiên cứu (tháng 8 năm 2024).
 - Xác định thời gian ST trung bình, tỷ lệ ST không bệnh 2 năm và ST 3 năm theo phương pháp Kaplan Meier.
- **Lấy máu định lượng cf DNA – EBV huyết tương của BN sau đánh giá đáp ứng điều trị sau 6 tháng (EBV6) và 12 tháng (EBV12).**

2.4.6. Bước 6: Thu thập các thông số nghiên cứu, đánh giá kết quả và viết luận án

2.5. Định lượng cf DNA – EBV huyết tương

Toàn bộ quy trình được thực hiện tại Phòng Công nghệ Gen và Di truyền tế bào - Viện Nghiên cứu Y dược học Quân sự, Học viện Quân y.

2.5.1. Lấy mẫu máu của BN

Xét nghiệm cf DNA – EBV huyết tương tại các thời điểm:

- Trước điều trị: sau khi có kết quả chẩn đoán mô bệnh và trước khi BN bước vào XT và hoặc hóa chất.
- Sau XT: khi được đánh giá đáp ứng điều trị sau HXT, sau khi được đánh giá đáp ứng điều trị sau 6 tháng và 12 tháng. BN ngừng lấy máu sau khi được chẩn đoán tái phát và hoặc di căn. Do vậy, trong nghiên cứu này tổng số chúng tôi phân tích 322 mẫu máu, 84 mẫu preEBV, 84 mẫu postEBV, 80 mẫu EBV6 và 74 mẫu EBV12.

2.5.2. Chuẩn bị vật liệu và phương tiện nghiên cứu

- Mẫu bệnh phẩm: máu ngoại vi được chống đông bằng EDTA của các BN nghiên cứu được chuyển về phòng thí nghiệm trong vòng 6 giờ để ly tâm. Mẫu máu được kỹ thuật viên kiểm tra chất lượng. Nếu đạt tiêu chuẩn sẽ được cấp mã mẫu, mỗi mẫu có 1 mã sau đó mẫu được đưa vào ly tâm để phân tích. Mã mẫu được quản lý độc lập thông qua mã mẫu bởi nghiên cứu viên, kỹ thuật viên và giám sát. Sổ bàn giao mẫu được ghi rõ ràng giờ, ngày tháng năm lấy mẫu để tránh thất lạc và nhầm lẫn mẫu.
- Các hóa chất dùng trong tách chiết DNA từ huyết tương và dùng trong phản ứng Realtime PCR gồm: Anapure DNA/RNA Viral Mini Kit, Isopropanol, Ethanol 100%. Hóa chất dùng trong phản ứng Realtime PCR như: Quantitect Probe master mix, Quantitect SYBR master mix, Primer, Probe, DMSO.

- Panel mẫu chuẩn định lượng DNA của EBV với giải nồng độ xác định và mẫu huyết tương chuẩn dương tính với cf DNA – EBV của Đại học Hồng Kông.

2.5.3. Quy trình định lượng cf DNA – EBV huyết tương

Quy trình định lượng cf DNA-EBV huyết tương bằng kỹ thuật Realtime PCR.

➤ Phương pháp tách chiết DNA từ huyết tương

Quy trình tách chiết cf DNA-EBV từ huyết tương được thực hiện bằng bộ kit QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen). Mẫu sau khi tách chiết được hòa tan trong 50 µL nước cất và bảo quản ở -20°C trước khi tiến hành phản ứng qPCR.

➤ Quy trình Realtime PCR định lượng cf DNA-EBV

- Quá trình định lượng cf DNA-EBV được thực hiện bằng phương pháp Realtime quantitative PCR (qPCR) với hệ thống Rotor-Gene Q.
- Quy trình qPCR sử dụng bộ môi và probe bao gồm một đoạn môi xuôi (Forward primer: 5'-CCAGACGAGTCCGTAGAAGG-3'), một đoạn môi ngược (Reverse primer: 5'-AGCCTAATCCCACCCAGACT-3'), và một đoạn probe đánh dấu bằng huỳnh quang (FAM-AGAGGAGGTGGTAAGCGGTT-BHQ1).
- Ngưỡng nồng độ từ 150.000 đến 25 copies/ml. Ngưỡng phát hiện thấp nhất của quy trình là 25 copies/ml, đảm bảo độ nhạy cao (97,4%) và độ đặc hiệu (98,2%) trong phát hiện cf DNA-EBV [50], [105], [106].
- Chương trình chu trình nhiệt được tối ưu với các điều kiện cụ thể như sau:
 - + Giai đoạn khởi động nóng: 95°C trong 15 phút
 - + 45 chu kỳ nhiệt: 94°C trong 15 giây; 63°C trong 30 giây
- Dữ liệu từ hệ thống Rotor-Gene Q được lưu trữ và phân tích bằng phần mềm chuyên dụng Rotor-Gene Q Software. Để kiểm soát chất lượng, mỗi mẫu

được thực hiện hai lần lặp lại, trong đó mỗi lần chạy đều có chứng âm không chứa khuôn DNA nhằm loại trừ nguy cơ nhiễm chéo.

- Đánh giá kết quả và kiểm soát chất lượng
- Kết quả định lượng cf DNA-EBV được biểu diễn dưới dạng số bản sao DNA-EBV trên mỗi ml huyết tương. Trong trường hợp hai lần lặp lại cho kết quả khác nhau, giá trị trung bình của hai lần đo sẽ được sử dụng để xác định nồng độ cf DNA-EBV trong mẫu.
- Quy trình thực nghiệm được ghi chép đầy đủ trong nhật ký thí nghiệm, mẫu bệnh phẩm được mã hóa để đảm bảo tính bảo mật, và tất cả các phân tích đều được thực hiện theo quy trình chuẩn hóa.

2.6. Phương tiện nghiên cứu

2.6.1. Trang thiết bị và phương tiện nghiên cứu

- Các trang thiết bị và phương tiện nghiên cứu tại bệnh viện K Trung ương:
- Máy nội soi tai mũi họng Karl Storz và Ackermann của Đức.
- Máy in ảnh màu Sony.
- Máy chụp CHT 1,5T
- Máy C.T. Scanner 64 -128 dãy cắt.
- Máy XT gia tốc.



Máy nội soi Tai Mũi Họng Karlstorz



Máy XT gia tốc



Máy CLVT đa dãy



Máy CHT 1.5 Tesla

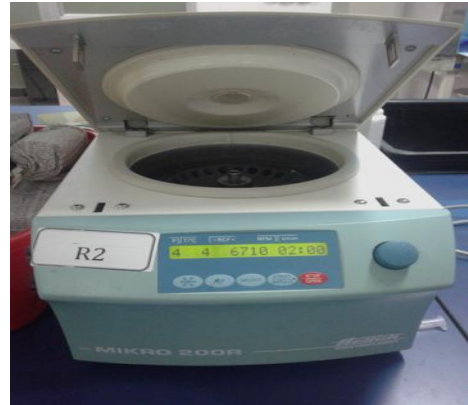
Hình 2.1. Một số thiết bị và phương tiện dùng trong nghiên cứu

**Nguồn: Ảnh chụp các thiết bị tại Bệnh viện K trung ương cơ sở Tân Triều*

- Hồ sơ bệnh án, phiếu điều tra, thư thăm hỏi đánh giá sau điều trị.
- Các dụng cụ, hóa chất và trang thiết bị tại Labo trung tâm Sinh học phân tử, Viện nghiên cứu Y dược học Quân sự - Học viện Quân y:
 - Máy Gene Amp PCR System 9700 (USA).
 - Máy Realtime PCR Rotor-Gene Q.
 - Tủ lạnh sâu: -30°C; -80°C
 - Máy điện di: Mupid
 - Máy soi gel và chụp ảnh tự động: Chemidoc EQ-Bio-Rad
 - Máy ly tâm lạnh Beckman (USA) và ly tâm để bàn Eppendorf



A: Khối ổn nhiệt có lắc



B: Máy ly tâm lạnh



C: Pipetteman



D: Tủ hút thao tác di truyền

Hình 2.2. Các trang thiết bị chính để xử lý, tách chiết DNA

**Nguồn: Ảnh chụp các thiết bị nghiên cứu tại Labo Sinh học phân tử - Phòng Công nghệ gen và di truyền tế bào - Viện Nghiên cứu Dược học Quân sự, Học viện Quân y*

- Máy quang phổ kế Thermo Electron Corporation của hãng Biomate.
- Máy đo nồng độ acid nucleic Nano Drop 1000 (Mỹ).
- Lò vi sóng (Samsung).
- Tủ ẩm.
- Pippet, đầu côn các loại.
- Ống Eppendorf.
- Máy đọc trình tự gen 3100-Avant Genetic Analyzer của hãng ABI-PRISM.
- Cối sứ nghiền bệnh phẩm.
- Hóa chất dùng cho tách chiết DNA từ mô (Invitrogen)
- Hóa chất dùng cho PCR (Invitrogen)

- Hóa chất điện di
- Enzym cắt giới hạn
- Hóa chất để đọc trình tự

2.7. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

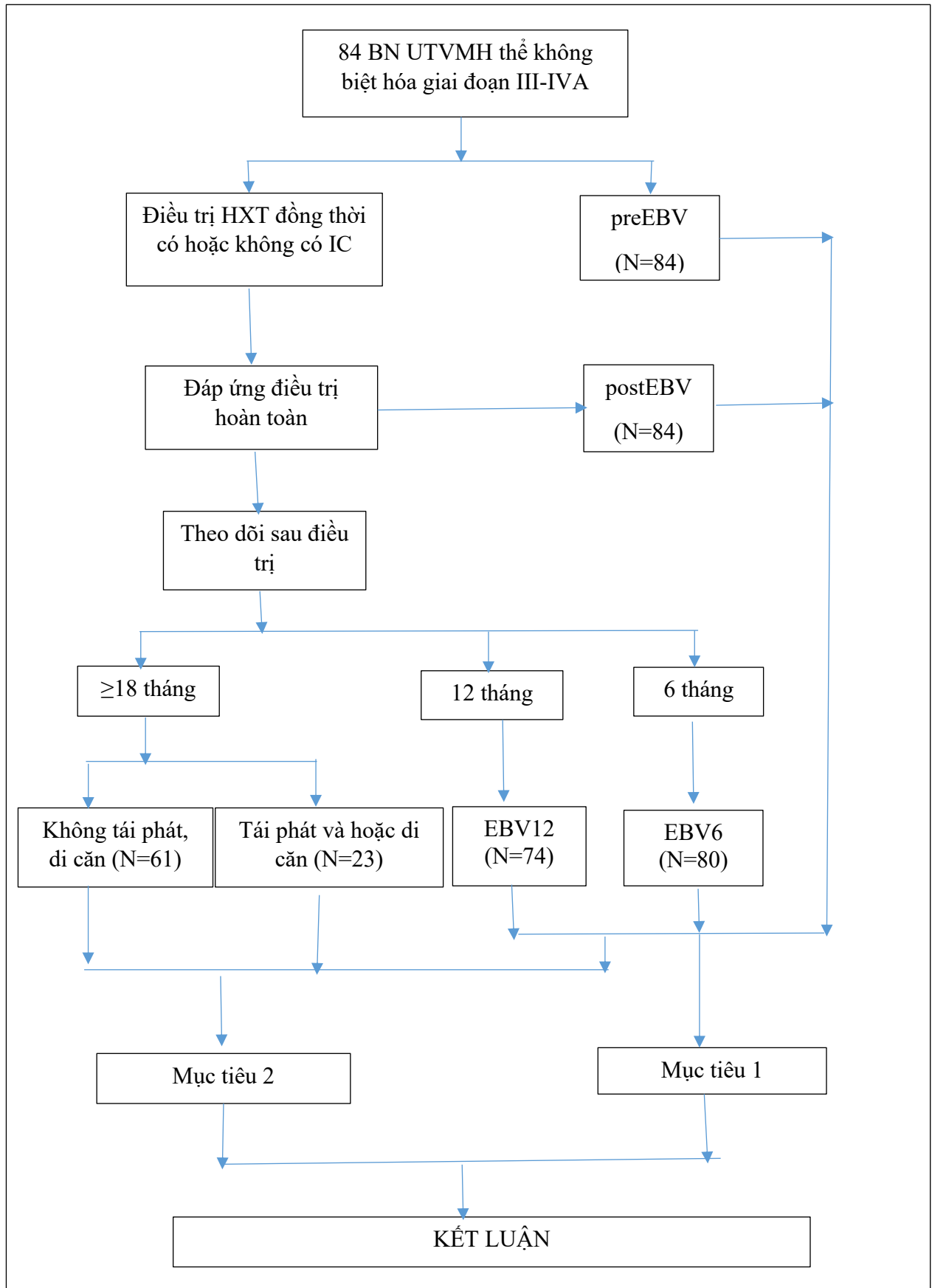
- Kiểm định t với mẫu độc lập để đánh giá sự khác biệt về giá trị trung bình của cùng một thông số giữa các nhóm.
- Kiểm định Wilcoxon test để đánh giá sự thay đổi của các thông số sau điều trị so với trước điều trị.
- Kiểm định Kruskal-Wallis và Mann-Whitney U để đánh giá sự khác biệt giữa các trung vị khi biến định lượng không tuân theo luật phân phối chuẩn.
- Kiểm định tương quan Pearson để đánh giá mối tương quan giữa 2 thông số định lượng.
- Phép thử Chi-square hoặc Fisher's exact được sử dụng trong các trường hợp đánh giá sự khác biệt giữa các tỷ lệ phân bố của biến số.
- Tỷ lệ ST ở từng thời điểm được tính theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan Meier.
- Kiểm định Log-rank để so sánh sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ ST của các nhóm và phân nhóm.
- Phân tích đường cong ROC và chỉ số diện tích dưới đường cong ROC (AUC) được sử dụng để xem xét giá trị dự báo của các yếu tố và tính toán giá trị ngưỡng tối ưu (cut-off value). Mức ý nghĩa của chỉ số AUC như sau:
 - $AUC = 0,90 - 1,00$: Rất tốt
 - $AUC = 0,80 - 0,90$: Tốt
 - $AUC = 0,70 - 0,80$: Khá tốt
 - $AUC = 0,60 - 0,70$: Tồi
 - $AUC = 0,50 - 0,60$: Không có giá trị
- Phân tích đa biến sử dụng hồi quy Cox theo phương pháp Firth do số sự kiện cho ST của nghiên cứu dưới 10 sự kiện.

- Phân tích ý nghĩa chỉ số ngưỡng (cut-off) của nồng độ cfDNA – EBV huyết tương dựa vào tỷ lệ dương tính, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương (PPV- Positive predictive value, độ chính xác (Accuracy – ACC), tỷ suất chênh OR (Odd – ratio). Trong đó:
- Mọi sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

2.8. Đạo đức nghiên cứu

- Đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện và được hướng dẫn và giải thích đầy đủ.
- Thông tin cá nhân của BN được giữ bí mật.
- Mục đích của nghiên cứu nhằm cung cấp thông tin về giá trị nồng độ cfDNA – EBV huyết tương BN UTMH thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA và mối liên quan của nồng độ cfDNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn.
- Nghiên cứu tiến hành 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).
- BN có thể rút khỏi nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào mà không ảnh hưởng đến quyền lợi điều trị, theo dõi hay đánh giá sau đó.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi, giới

Bảng 3.1. Tuổi, giới

Giới Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
< 30	6	10,9	1	3,4	7	8,3	<0,001
30-45	18	32,7	11	37,9	29	34,5	
46-60	20	36,4	10	34,5	30	35,7	
>60	11	20,0	7	24,2	18	21,4	
Tổng	55	100	29	100	84	100	
Trung bình ± SD	45,98 ± 15,62		48,70 ± 12,02		46,92 ± 14,46		0,416*
Nhỏ nhất – Lớn nhất	7-72		24-71		7-72		

Fisher exact test và * Independent T sample test

- Độ tuổi mắc bệnh từ 7-72 tuổi, độ tuổi trung bình là 46,92 tuổi, gặp ít nhất ở lứa tuổi dưới 30 chiếm 8,3%, lứa tuổi 30-45 và 46-60 chiếm nhiều nhất.
- Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ tỷ lệ 55/29 xấp xỉ 2/1.
- Độ tuổi mắc bệnh hay gặp nhất ở nam giới là 46-60 chiếm 36,4% và ở nữ giới là 30-45 chiếm 35,7%.
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi, tuy nhiên không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về độ tuổi trung bình giữa 2 giới.

3.1.2. Giai đoạn bệnh

Bảng 3.2. Giai đoạn bệnh (N=84)

Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ %	p
Giai đoạn T			
T0	0	0	0,026
T1	10	11,9	
T2	20	23,9	
T3	27	32,1	
T4	27	32,1	
Giai đoạn N			
N0	4	4,8	*<0,001
N1	18	21,4	
N2	40	47,6	
N3	22	26,2	
Giai đoạn TNM			
III	39	46,4	0,513
IVA	45	53,6	

Chi-Square và *Fisher exact test

- Giai đoạn T chiếm cao nhất là T3 và T4 là 32,1%, thấp nhất T1 là 11,9%, sự khác biệt giữa các giai đoạn có ý nghĩa thống kê (Chi-square test).
- Giai đoạn N chiếm cao nhất N2 là 47,6%, N3 là 26,2% và thấp nhất N0 là 4,8%, sự khác biệt giữa các giai đoạn có ý nghĩa thống kê (Fisher exact test).
- Giai đoạn bệnh TNM phân bố tương đối đồng đều giữa giai đoạn III 46,4% và IVA 53,6%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Chi-square test).

3.1.3. Thể tích u thô, thể tích hạch và tổng thể tích điều trị

Bảng 3.3. Thể tích u nguyên phát, hạch và tổng thể tích điều trị

Các chỉ số	Trung bình $\pm$ SD	Nhỏ nhất – Lớn nhất
Thể tích xạ (cm ³) (n = 84)	845,94 $\pm$ 323,26	203,33-1905,80
Các chỉ số	Trung vị (Q1-Q3)	Nhỏ nhất – Lớn nhất
Thể tích u (cm ³) (n = 84)	12,98 (5,75 - 20,65)	0 - 75,62
Thể tích hạch (cm ³) (n = 65)	6,40 (2,60 - 16,70)	0,38 - 82,79

- Thể tích xạ là phân phối chuẩn còn thể tích u và hạch phân phối không chuẩn.
- Thể tích xạ từ 203,33 - 1905,80 cm³, trung bình là 845,94 $\pm$ 323,26 cm³.
- Thể tích u từ 0 - 75,62 cm³, trung vị là 12,98 cm³ (5,75 - 20,65 cm³).
- Thể tích hạch 0,38 – 82,79 cm³, trung vị là 6,40 cm³ (2,60 - 16,70 cm³).

3.1.4. Đặc điểm điều trị

Bảng 3.4. Đặc điểm điều trị (N=84)

	Số lượng	Tỷ lệ %
Hóa chất dẫn đường (IC)		
Không	3	3,6
CF	4	4,8
TCF	16	19,0
Gem + Cis	61	72,6
PP XT		
3D-CRT	4	4,8
IMRT	61	72,6
VMAT	19	22,6
Hóa chất trong HXT		
Cis	82	97,6
Carbo	2	2,4
Thời gian điều trị (tháng)		
≤ 3	5	6,0
3 - <6	66	78,5
≥ 6	13	15,5
Nhỏ nhất – Lớn nhất	2-9	
Trung bình ± SD	4,87±1,00	

- IC: có 72,6% Gemcitabine và Cisplatin, 19,0% TCF, 4,8 % CF và có 3/58 không được điều trị bằng IC.
- XT: IMRT chiếm 75,0%, 20,2% VMAT và chỉ có 4,8% XT 3D-CRT.
- HC trong HXT: Cisplatin chiếm 97,6%, Carboplatin chiếm 2,4%.
- Thời gian điều trị trung bình của các BN là 4,87 tháng, thời gian điều trị từ 3- <6 tháng chiếm nhiều nhất 78,5%.

3.1.5. Đặc điểm về tái phát, di căn

Bảng 3.5. Tỷ lệ tái phát, di căn

Tình trạng BN			Số lượng (%)
Tiến triển bệnh	Vị trí	n (%)	23 (27,4)
Tái phát	Tại u	5 (50,0)	10 (11,9)
	Hạch	4 (40,0)	
	Cả u và hạch	1 (10,0)	
Thời gian tái phát (Trung bình ±SD): 12,8 ± 5,47 (5-20 tháng)			
Di căn	Phổi	8 (53,3)	15 (17,9)
	Xương	6 (40,0)	
	Gan	3 (20,0)	
	Tuyến nước bọt	2 (13,3)	
	Hạch xa	1 (6,67)	
Thời gian di căn (tháng) (Trung bình ±SD): 10,26 ± 5,92 (3-21)			
Tái phát và di căn			2 (2,4)
Thời gian tiến triển bệnh (tháng): 3-26			
< 6			4 (17,4)
7-11			6 (26,1)
12-18			9 (39,1)
>18			4(17,4)
Tử vong			3 (3,6)

- Trong 84 BN nghiên cứu có 23BN tiến triển bệnh (gồm 8 BN tái phát đơn thuần, 13 BN chỉ có di căn, 2 BN cả tái phát và di căn) chiếm 27,4% trong đó có 2 BN (2,4%) vừa có tái phát và di căn, có 3/84 BN tử vong chiếm 3,6%.
- Tái phát tại u/ tại hạch chiếm 11,9%, trong đó tại u là 50%, hạch vùng là 40%. Di căn chiếm 17,9% trong đó chiếm nhiều nhất là di căn phổi (53,3%), tiếp theo là di căn xương (40,0%), có BN di căn nhiều vị trí.
- Thời gian phát hiện tái phát, di căn chủ yếu trong 2 năm đầu trong nhiều

nhất từ 12-18 tháng chiếm 39,1%, tiếp từ 7-11 tháng chiếm 26,1%.

3.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

3.2.1. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

Bảng 3.6. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

Các thời điểm	Trung vị (Q ₁ – Q ₃)	Nhỏ nhất – lớn nhất	p
preEBV ¹ (n = 84)	2702,5 (582,5- 9201,0)	0-718553,0	$p^* < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
postEBV ² (n = 84)	0 (0 – 4,75)	0-4656,00	$p_{1-3} < 0,001$
EBV6 ³ (n = 80)	0 (0 – 17,0)	0-7783,0	$p_{1-4} < 0,001$
EBV12 ⁴ (n = 74)	0 (0 – 115,75)	0-9762,00	$p_{3-2} = 0,058$ $p_{4-2} = 0,218$ $p_{4-3} = 0,224$

** Friedman Test và Wilcoxon test*

- Trung vị của preEBV là 2702,5 copy/ml với khoảng tứ phân vị 582,5 - 9201,0 khoảng 0-718553,0 copy/ml. Sự biến đổi nồng độ cf DNA – EBV trước và sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê.
- Trung vị của cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm sau điều trị đều là 0 copy/ml. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cf DNA – EBV huyết tương sau điều trị giữa các thời điểm.

Bảng 3.7. Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương (copy/ml)	preEBV (n=84)		postEBV (n=84)		EBV6 (n=80)		EBV12 (n=74)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	4	4,8	60	71,4	52	65,0	48	64,9
1-<300	8	9,5	15	17,8	16	20,0	11	14,9
300 - <500	5	6,0	1	1,2	2	2,5	3	4,0
500 - <1500	13	15,5	3	3,6	5	6,3	7	9,4
1500 - 4000	21	25,0	4	4,8	2	2,5	3	4,1
>4000	33	39,2	1	1,2	3	3,7	2	2,7
Tổng	84	100	84	100	80	100	74	100

- preEBV cao nhất là nhóm >4000 copy/ml chiếm 39,2% và thấp nhất là 0 copy/ml có 4,8%.
- postEBV cao nhất là nhóm 0 copy/ml chiếm 71,4% và thấp nhất là nhóm 300-<500copy/ml và >4000 copy/ml đều có 1/84BN chiếm 1,2%.
- EBV6 và EBV12 nhóm 0 copy/ml đều chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 65,0% và 64,9%. EBV6 thấp nhất nhóm 1500-4000 copy/ml chiếm 2,5%, EBV12 >4000 copy/ml chiếm 2,7%.

3.2.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với giai đoạn bệnh

Bảng 3.8. Phân bố nồng độ cf DNA–EBV huyết tương trước điều trị với giai đoạn bệnh

Nồng cf DNA – EBV huyết tương	III		IVa		P
	n	%	n	%	
0	2	5,1	2	4,4	0,728
1-<300	4	10,3	4	8,9	
300 - <500	2	5,1	3	6,7	
500- <1500	7	17,9	6	13,3	
1500 - 4000	12	30,8	9	20,0	
>4000	12	30,8	21	46,7	
Tổng	39	100	45	100	
Trung vị	2003,0		3964,0		
Tứ phân vị	621,0-9482,0		840,0-13471,5		
Nhỏ nhất – Lớn nhất	0-31691,0		0-718553,0		

*Fisher exact test và * Mann-Whitney Test*

- preEBV theo giai đoạn TNM trung vị ở giai đoạn IVA là 3964,0copy/ml cao hơn giai đoạn III là 2003,0 copy/ml.
- Trong các phân nhóm nồng độ chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml ở giai đoạn III là 12/39 BN chiếm 30,8%, giai đoạn IVA là 21/45 BN chiếm 46,7%.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cf DNA – EBV huyết tương theo giai đoạn TNM, cũng như giữa các phân nhóm nồng độ ($p>0,05$).

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tái phát, di căn

3.3.1. Mối quan hệ giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái phát

Đánh giá khả năng dự báo tái phát của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương chúng tôi loại trừ các BN có di căn để phân tích, phân tích trên nhóm 69 BN.

Bảng 3.9. Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với tình trạng tái phát (n=69)

Nồng cf DNA – EBV huyết tương	Không (n,%)	Tại u ((n,%))	Tại hạch (n,%)	U và hạch (n,%)	p
0	2 (3,3%)	1(25,0%)	0	0	0,368
1-<300	8(13,1%)	0	0	0	
300 - <500	4(6,6%)	0	0	0	
500- <1500	9(14,7%)	0	0	0	
1500 - 4000	18(29,5%)	0	0	1(100%)	
>4000	20(32,8%)	3(75,0%)	3(100%)	0	
Tổng	61(100%)	4	3(100%)	1(100%)	
Trung vị	2100	11735	11908	3996	0,186 *
Tứ phân vị	570-9484	2397-34054	8774,5-22585		
Nhỏ nhất – Lớn nhất	0-71855	0-40778	5641-33262		

Fisher exact test và * kiểm định Kruskal – Wallish H

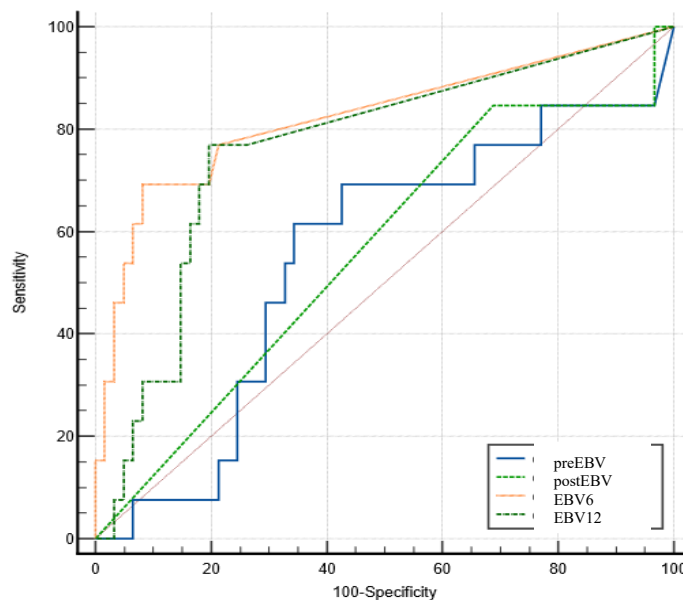
- preEBV chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml ở tái phát tại u 3/4 BN, tái phát tại hạch 3/3BN. Có 1/1 BN tái phát chung tại u và hạch thuộc nhóm 1500-4000 copy/ml.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cf DNA – EBV huyết tương giữa các phân nhóm nồng độ.
- Nồng độ của nhóm tái phát (u, hạch và cả 2) đều cao hơn nhóm không tái phát, tuy nhiên không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.10. Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tái phát

	Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Ngưỡng (copy/ml)	p
preEBV	0,703	0,499 – 0,907	3980,0	0,064
postEBV	0,50	0,267 - 0,733	1400,0	1,0
EBV6	0,830	0,634 – 1,0	44,0	0,003
EBV12	0,777	0,595- 0,960	9,0	0,026

Phân tích đường cong ROC và chỉ số Youden index để xác định giá trị ngưỡng dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho thấy:

- preEBV, EBV6 và EBV12 có khả năng dự báo tái phát, trong đó preEBV và EBV12 dự báo ở mức khá tốt và EBV6 dự báo ở mức tốt, đều có ý nghĩa thống kê trừ preEBV.
- Các ngưỡng giá trị dự báo tốt nhất của preEBV là 3980 copy/ml, EBV6 là 44,0 copy/ml và EBV12 là 9,0 copy/ml.



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC các giá trị dự báo tái phát của nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở các thời điểm

Bảng 3.11. Mối quan hệ các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tái phát

	preEBV (N=69)		postEBV (N=69)		EBV6 (N=69)		EBV12 (N=67)	
	≥3980	<3980	≥1400	<1400	≥44,0	<44,0	≥9,0	<9,0
Có tái phát	7	1	2	6	6	2	5	1
Không tái phát	20	41	2	59	5	56	12	49
p	0,005		0,063		<0,001		0,003	
Se (%)	87,5		25,0		75,0		83,3	
Sp (%)	67,2		96,7		91,8		80,3	
PPV (%)	25,9		50,0		54,5		29,4	
NPV (%)	97,6		90,8		96,9		98,0	
ACC (%)	69,6		88,4		89,9		80,6	
OR (CI95%)	14,4 (1,7-124,7)		9,8 (1,2-82,9)		33,6 (5,3-212,3)		20,4 (2,2-191,4)	

Fisher exact test

Phân tích khả năng dự báo tái phát trên các BN nghiên cứu cho thấy:

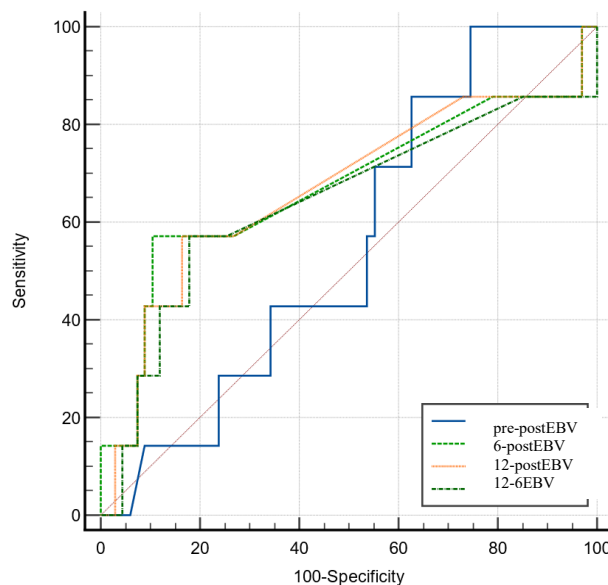
- Giá trị dự báo của EBV6 ngưỡng 44,0 copy/ml là tốt nhất với độ nhạy là 75,0%, độ đặc hiệu là 91,8%, giá trị tiên đoán âm 96,9%, độ chính xác là 89,9%, nhóm trên ngưỡng có nguy cơ tái phát cao hơn nhóm dưới ngưỡng 33,6 lần.
- Giá trị dự báo EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml độ nhạy là 83,3%, độ đặc hiệu 80,3%, giá trị dự báo âm 98,0%, cho phép chẩn đoán tái phát với độ chính xác là 80,6%, BN trên ngưỡng có nguy cơ tái phát cao hơn 20,4 lần nhóm dưới ngưỡng.

Bảng 3.12. Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tái phát

	Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Ngưỡng (copy/ml)	p
pre-postEBV	0,698	0,505 - 0,891	3588,5	0,071
6-postEBV	0,861	0,703 – 1,0	43,0	0,001
12-postEBV	0,672	0,407 - 0,937	9,0	0,167
12-6EBV	0,443	0,093 - 0,792	9,0	0,645

Phân tích đường cong ROC và chỉ số Youden index để xác định giá trị ngưỡng dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho thấy:

- Biến thiên nồng độ pre-postEBV, 6-postEBV, 12-postEBV có khả năng dự báo tái phát trong đó 6-postEBV ở mức tốt, 12-postEBV và pre-postEBV đều ở mức khá, tuy nhiên chỉ có 6-postEBV có ý nghĩa thống kê.
- Các ngưỡng dự báo xác định được là pre-postEBV 3588,5 copy/ml, 6-postEBV 43,0 copy/ml, 12-postEBV 9,0 copy/ml.



Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC các giá trị dự báo tái phát của biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giữa các thời điểm

Bảng 3.13. Mối quan hệ các ngưỡng biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tái phát

	pre-postEBV (N=69)		6-postEBV (N=69)		12-postEBV (N=67)		12-6EBV (N=67)	
	$\geq 3588,5$	$< 3588,5$	$\geq 43,0$	$< 43,0$	$\geq 9,0$	$< 9,0$	$\geq 9,0$	$< 9,0$
Có tái phát	7	1	6	2	4	2	3	3
Không tái phát	22	38	5	56	11	50	11	50
p	0,008		<0,001		0,020		0,100	
Se (%)	87,5		75,0		66,7		50,0	
Sp (%)	63,9		91,8		82,0		82,0	
PPV (%)	24,1		54,5		26,7		21,4	
NPV (%)	97,5		96,6		96,2		94,3	
ACC (%)	66,7		89,9		80,6		79,1	
OR (CI95%)	12,4 (1,4-107,5)		33,6 (5,3-212,3)		9,1 (1,5-56,0)		4,5 (0,8-25,6)	

Fisher exact test

Phân tích khả năng dự báo tái phát trên BN nghiên cứu cho thấy:

- 6-postEBV ngưỡng 43,0 copy/ml dự báo di căn tốt nhất, độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 91,8%, giá trị dự báo âm là 96,6%, độ chính xác 89,9%, BN nhóm trên ngưỡng có nguy cơ tái phát cao hơn 33,6 lần nhóm dưới ngưỡng.
- 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml và pre-postEBV ngưỡng 3588,5 copy/ml có giá trị dự báo tái phát trong nhóm BN nghiên cứu $p < 0,05$, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu chưa tốt.

3.3.2. Mối quan hệ giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng di căn

Đánh giá khả năng dự báo tái phát của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương chúng tôi loại trừ các BN có tái phát để phân tích, phân tích trên nhóm 74 BN.

Bảng 3.14. Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với tình trạng di căn (n=74)

Nồng cf DNA – EBV huyết tương	Không (n,%)	Di căn (n,%)	p
0	2(3,3%)	1(7,7%)	0,442
1-<300	8(13,1%)	0	
300 - <500	4(6,6%)	1(7,7%)	
500- <1500	9(14,7%)	3(23,1%)	
1500 - 4000	18(29,5%)	2(15,4%)	
>4000	20(32,8%)	6(46,1%)	
Tổng	61(100%)	13(100%)	
Trung vị	2100,0	3765,0	0,398*
Tứ phân vị	570,0-9484,0	870,25-16591,5	
Nhỏ nhất – Lớn nhất	0-718553,0	0-31691,0	

*Fisher exact test và * Mann-Whitney Test*

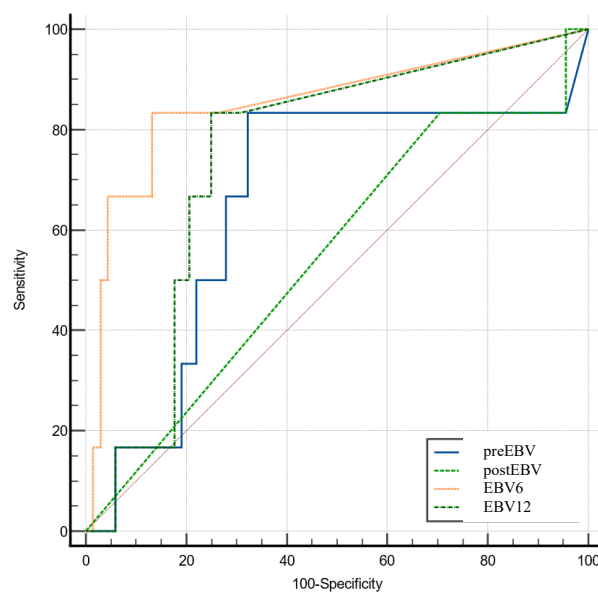
- preEBV ở nhóm di căn thấp hơn nhóm không có di căn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với.
- Trong các phân nhóm nồng độ chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ cf DNA – EBV huyết tương giữa các phân nhóm nồng độ.

Bảng 3.15. Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng di căn

	Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Ngưỡng (copy/ml)	p
preEBV	0,575	0,404 – 0,746	3695,0	0,398
postEBV	0,438	0,265 - 0,610	493,5	0,482
EBV6	0,827	0,667-0,987	1,5	0,001
EBV12	0,747	0,538- 0,956	42,5	0,033

Phân tích đường cong ROC và chỉ số Youden index để xác định giá trị ngưỡng dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho thấy:

- preEBV và sau postEBV không có giá trị dự báo tình trạng di căn.
- EBV12 có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn ở mức khá tốt, EBV6 có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn ở mức tốt ngưỡng EBV6 là 1,5 copy/ml, ngưỡng EBV12 là 42,5 copy/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất.



Biểu đồ 3.3. Đường cong ROC các giá trị dự báo di căn của nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở các thời điểm

Bảng 3.16. Mối quan hệ các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng di căn

	preEBV (N=74)		postEBV (N=74)		EBV6 (N=71)		EBV12 (N=68)	
	$\geq 3695,0$	$< 3695,0$	$\geq 493,5$	$< 493,5$	$\geq 1,5$	$< 1,5$	$\geq 42,5$	$< 42,5$
Có di căn	7	6	2	11	8	2	5	2
Không di căn	21	40	4	57	13	48	11	50
p	0,190*		0,283		0,001		0,006	
Se (%)	53,8		15,4		80,0		71,4	
Sp (%)	65,6		93,4		78,7		82,0	
PPV (%)	25,0		33,3		38,1		31,3	
NPV (%)	87,0		83,8		96,0		96,2	
ACC (%)	63,5		79,7		78,9		80,9	
OR (CI95%)	2,2 (0,7-7,4)		2,6 (0,4-15,9)		14,8 (2,8-78,2)		11,4 (1,9-66,4)	

Fisher exact test và Chi-square test

Phân tích khả năng dự báo tái phát trên BN nghiên cứu cho thấy:

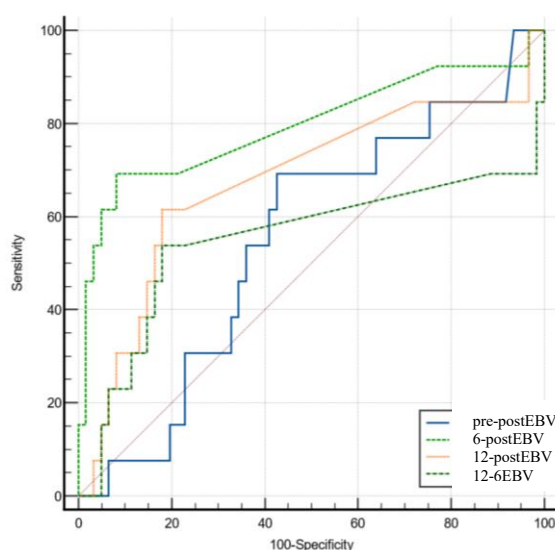
- EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn tốt nhất với độ nhạy 80,0%, độ đặc hiệu 78,7%, giá trị dự báo dương 96,0% với độ chính xác 78,9%. BN có nồng độ trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 14,8 lần.
- EBV12 ngưỡng 42,5 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn với, độ nhạy là 71,4%, độ đặc hiệu 82,0%, giá trị dự báo âm 96,2%, với độ chính xác là 80,9%, BN có nồng độ trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 11,4 lần.

Bảng 3.17. Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf nồng độ nồng độ DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng di căn

	Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Ngưỡng (copy/ml)	p
pre-postEBV	0,579	0,414 – 0,745	853,5	0,371
6-postEBV	0,781	0,580 - 0,982	24,5	0,005
12-postEBV	0,679	0,431 - 0,927	236,5	0,123
12-6EBV	0,642	0,378 - 0,905	41,0	0,222

Phân tích đường cong ROC và chỉ số Youden index để xác định giá trị ngưỡng dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho thấy:

- 6-postEBV, 12-postEBV và 12-6EBV có khả năng dự báo tình trạng di căn, trong đó chỉ có 6-postEBV có ý nghĩa thống kê. Phân tích theo độ nhạy, độ đặc hiệu tốt nhất các ngưỡng lần lượt là 24,5 copy/ml, 236,5 copy/ml và 41,0 copy/ml.
- 6-postEBV dự báo di căn ở mức khá tốt, 12-postEBV, 12-6postEBV khả năng dự báo tình trạng di căn ở mức khá.



Biểu đồ 3.4. Đường cong ROC các giá trị dự báo di căn của biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giữa các thời điểm

Bảng 3.18. Mối quan hệ các biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng di căn

	pre-postEBV (N=74)		6-postEBV (N=71)		12-postEBV (N=68)		12-6EBV (N=68)	
	$\geq 853,5$	$< 853,5$	$\geq 24,5$	$< 24,5$	$\geq 236,5$	$< 236,5$	≥ 41	< 41
Có di căn	11	2	7	3	4	3	4	2
Không di căn	39	22	7	57	9	52	10	51
p	<i>0,200</i>		<i><0,001</i>		<i>0,021</i>		<i>0,029</i>	
Se (%)	84,6		70,0		57,1		57,1	
Sp (%)	36,1		88,5		85,2		83,6	
PPV (%)	22,0		50,0		30,8		28,6	
NPV (%)	91,7		94,7		94,5		94,4	
ACC (%)	44,6		78,9		82,4		80,9	
OR (CI95%)	3,1 (0,6 - 15,3)		18,0 (3,8 - 86,1)		7,7 (1,5 – 40,3)		6,8 (1,3 – 35,2)	

Fisher exact test

Phân tích khả năng dự báo tái phát trên BN nghiên cứu cho thấy:

- 6-postEBV ngưỡng 24,5 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn tốt nhất với độ nhạy 70,0%, độ đặc hiệu là 88,5%, giá trị dự báo âm là 94,7%, độ chính xác là 78,9%, BN có biến đổi nồng độ trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn 18,0 lần nhóm dưới ngưỡng.
- 12-postEBV ngưỡng 236,5 copy/ml và 12-6EBV ngưỡng 41,0 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn trong nhóm BN nghiên cứu tuy nhiên độ nhạy thấp 57,1%.

3.3.3. Mối quan hệ giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tiến triển bệnh

Bảng 3.19. Phân bố nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với tình trạng tiến triển bệnh

Nồng cf DNA – EBV huyết tương	Không (n,%)	Tiến triển bệnh (n,%)	p
0	2(3,3%)	2(8,7%)	<i>0,319</i>
1-<300	8(13,1%)	0	
300 - 499	4(6,6%)	1(4,3%)	
500- 1500	9(14,7%)	4(17,4%)	
1500 - 4000	18(29,5%)	3(13,0%)	
>4000	20(32,8%)	13(56,6%)	
Tổng	61(100%)	23(100%)	
Trung vị	2100,0	5641,0	<i>0,087*</i>
Tứ phân vị	570,0-9484,0	877,5-23701,0	
Nhỏ nhất – Lớn nhất	0-718553,0	0-40778,0	

*Fisher exact test và * Mann-Whitney Test*

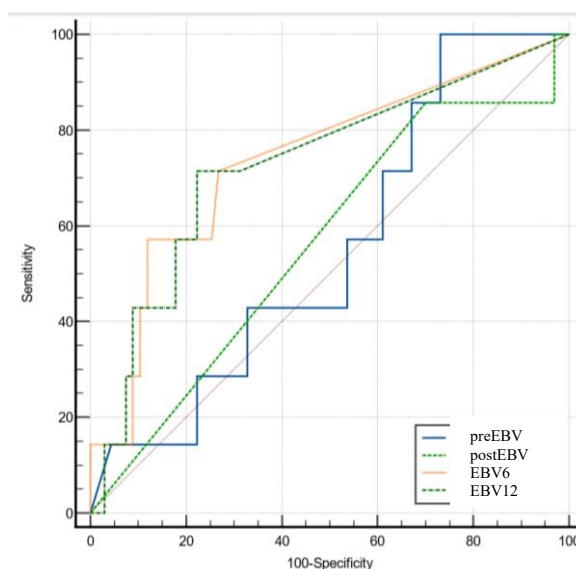
- preEBV chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm nồng độ.
- Nồng độ preEBV ở nhóm có tái phát, di căn cao hơn nhóm không có tái phát, di căn, tuy nhiên không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.20. Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tiến triển bệnh

	Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Ngưỡng (copy/ml)	p
preEBV	0,622	0,484 – 0,759	3695,0	0,087
postEBV	0,467	0,333 - 0,620	271,5	0,737
EBV6	0,829	0,707-0,950	1,5	<0,001
EBV12	0,761	0,613- 0,909	9,0	0,003

Phân tích đường cong ROC và chỉ số Youden index để xác định giá trị ngưỡng dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho thấy:

- preEBV, EBV6 và EBV12 có giá trị dự báo tình trạng tiến triển đều có ý nghĩa thống kê trừ preEBV.
- Các ngưỡng có độ nhạy, độ đặc hiệu tốt nhất lần lượt 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, EBV12 ở mức khá tốt, preEBV ở mức khá.



Biểu đồ 3.5. Đường cong ROC các giá trị dự báo tiến triển bệnh của nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở các thời điểm

Bảng 3.21. Mối quan hệ các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tiến triển bệnh

	preEBV (N=84)		postEBV (N=84)		EBV6 (N=80)		EBV12 (N=74)	
	≥3695	<3695	≥271,5	<271,5	≥1,5	<1,5	≥9,0	<9,0
Có tiến triển	15	8	5	18	15	4	10	3
Không tiến triển	21	40	5	56	13	48	12	49
p	0,011*		0,087*		<0,001		<0,001	
Se (%)	65,2		21,7		78,9		76,9	
Sp (%)	65,6		91,8		78,7		80,3	
PPV (%)	41,7		50,0		53,6		45,5	
NPV (%)	83,3		75,7		92,3		94,2	
ACC (%)	53,0		72,6		78,8		79,7	
OR (CI95%)	3,6 (1,3-9,8)		3,1 (0,8-12,0)		13,8 (3,9-48,9)		13,6 (3,2-57,2)	

Fisher exact test và *Chi-square test

Phân tích khả năng dự báo tái phát trên BN nghiên cứu cho thấy:

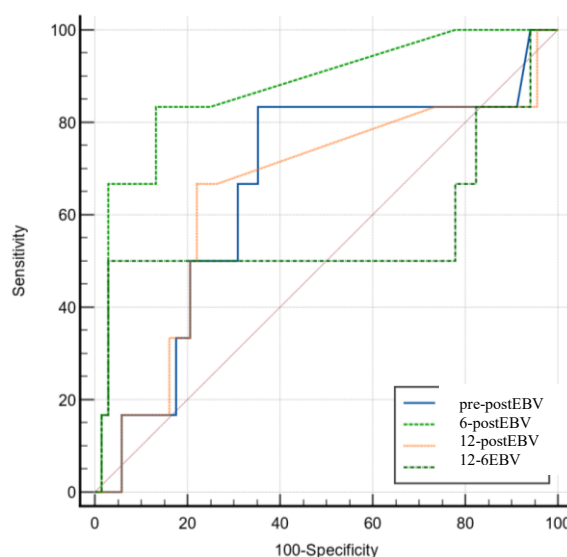
- EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml dự báo tiến triển bệnh tốt nhất với độ nhạy 78,9%, độ đặc hiệu 78,7%, giá trị dự báo âm là 92,3%, độ chính xác 78,8%, BN có nồng độ trên ngưỡng có khả năng tiến triển bệnh cao hơn 13,8 lần nhóm dưới ngưỡng.
- EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml dự báo tiến triển bệnh với độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu là 80,3%, giá trị tiên đoán dương là 94,2%, nhóm có nồng độ trên ngưỡng có khả năng tiến triển bệnh cao hơn 13,6 lần nhóm còn lại.
- preEBV ngưỡng 3695,0 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng tiến triển bệnh trong nhóm BN nghiên cứu tuy nhiên độ nhạy, độ đặc hiệu chỉ khoảng 65%.

Bảng 3.22. Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm với tình trạng tiến triển bệnh

	Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Ngưỡng (copy/ml)	p
pre-postEBV	0,623	0,489 – 0,757	2702,5	0,064
6-postEBV	0,818	0,688-0.947	12,5	<0,001
12-postEBV	0,676	0,490-0,861	9,0	0,048
12-6EBV	0,550	0,326- 0,773	9,0	0,575

Phân tích đường cong ROC và chỉ số Youden index để xác định giá trị ngưỡng dự báo có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất cho thấy:

- pre-postEBV, 6-postEBV, 12-postEBV có khả năng dự báo tiến triển bệnh, đều có ý nghĩa thống kê trừ pre-postEBV. Trong đó, pre-postEBV và 12-postEBV dự báo ở mức khá, 6-postEBV dự báo ở mức tốt.
- Các ngưỡng có giá trị dự báo với độ nhạy, độ đặc hiệu tốt nhất pre-postEBV là 2702,5 copy/ml, 6-postEBV là 12,5 copy/ml, 12-postEBV là 9,0 copy/ml.



Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC các giá trị dự báo tiến triển bệnh của biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giữa các thời điểm

Bảng 3.23. Mối quan hệ các biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở các thời điểm trong dự báo tình trạng tiến triển bệnh

	pre-postEBV (N=84)		6-postEBV (N=80)		12-postEBV (N=74)		12-6EBV (N=74)	
	$\geq 2702,5$	$< 2702,5$	$\geq 12,5$	$< 12,5$	$\geq 9,0$	$< 9,0$	$\geq 9,0$	$< 9,0$
Có tiến triển	16	7	14	5	8	5	7	6
Không tiến triển	26	35	10	51	11	50	11	50
p	0,028		<0,001		0,001		0,006	
Se (%)	69,6		73,7		61,5		53,8	
Sp (%)	57,4		83,6		82,0		82,0	
PPV (%)	38,1		58,3		42,1		38,9	
NPV (%)	83,8		91,1		90,9		89,9	
ACC (%)	60,7		81,3		78,4		77,0	
OR (CI95%)	3,1 (1,1-8,6)		14,3 (4,2-48,6)		7,3 (2,0-26,5)		5,3 (1,5-19,0)	

Pearson Chi-Square test

Phân tích khả năng dự báo tái phát trên BN nghiên cứu cho thấy:

- 6-postEBV ngưỡng 12,5 copy/ml dự báo tình trạng tiến triển bệnh tốt nhất với độ nhạy 73,7%, độ đặc hiệu 83,6%, độ chính xác 81,3%, dự báo âm tính là 91,1%, dự báo dương là 58,3%. BN trên ngưỡng có khả năng tiến triển bệnh cao hơn nhóm dưới ngưỡng 14,3 lần.
- 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml dự báo tình trạng tiến triển bệnh với độ nhạy thấp 61,5%, độ đặc hiệu 82,0%.
- 12-6EBV ngưỡng 9,0 copy/ml và pre-postEBV ngưỡng 2702,5 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng tiến triển bệnh trong nhóm BN nghiên cứu tuy nhiên độ nhạy thấp <70%.

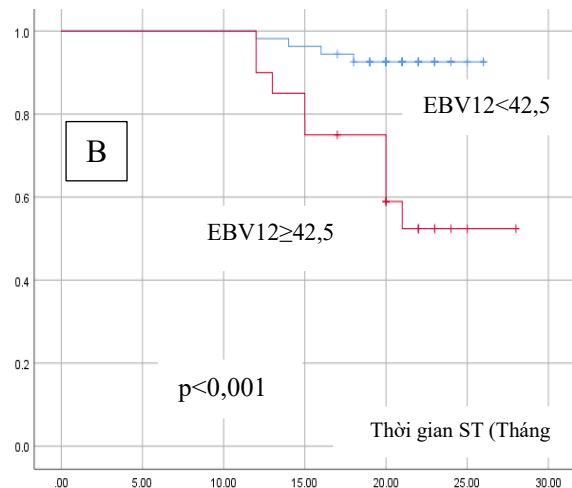
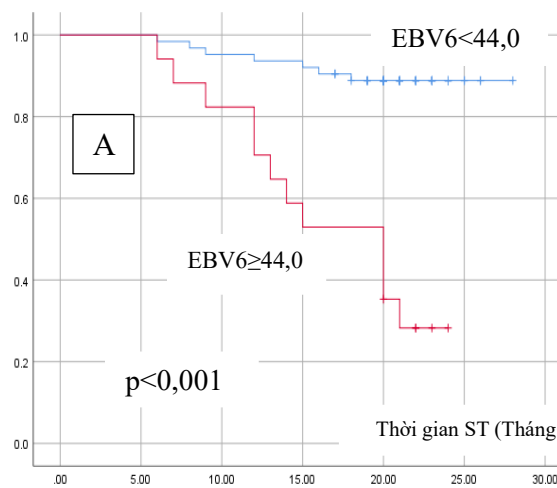
Bảng 3.24. Các ngưỡng nồng độ có ý nghĩa dự báo tình trạng tái phát, di căn của nồng độ và biến thiên nồng độ cf DNA- EBV huyết tương

Thời điểm	Ngưỡng (copy/ml)	Dự báo	AUC	p	Se	Sp	OR
EBV6	44,0	Tái phát	0,83	0,003	75,0	91,8	33,6
	1,5	Di căn	0,827	0,001	80,0	78,7	14,8
	1,5	Tiến triển	0,829	<0,001	78,9	78,7	13,8
EBV12	9,0	Tái phát	0,777	0,026	83,3	80,3	20,4
	42,5	Di căn	0,747	0,033	71,4	82,0	11,4
	9,0	Tiến triển	0,761	0,003	76,9	80,3	13,6
6-post EBV	43,0	Tái phát	0,861	0,01	75,0	91,8	33,6
	24,5	Di căn	0,781	0,005	70,0	88,5	18,0
	12,5	Tiến triển	0,818	<0,001	73,7	83,6	14,3
12-post EBV	9,0	Tiến triển	0,676	0,048	61,5	82,0	7,3

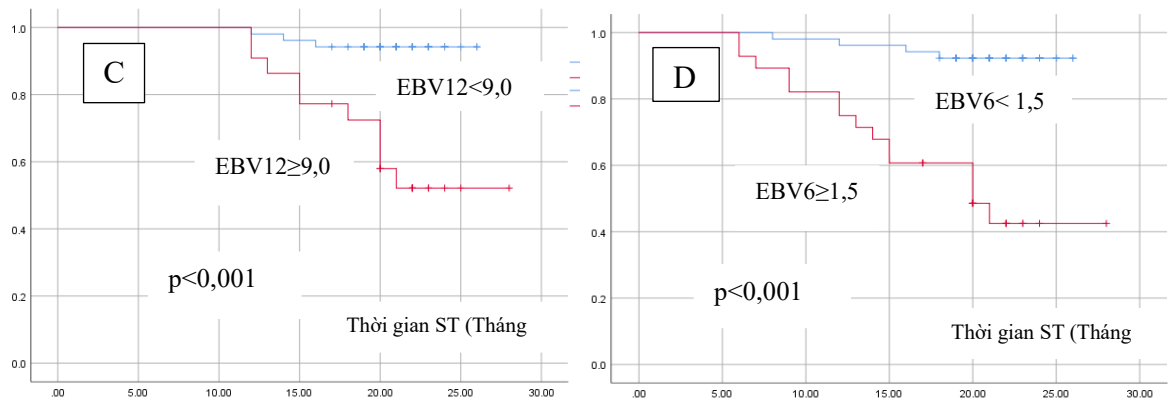
3.3.4. Giá trị tiên lượng thời gian ST của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

ST tích lũy (%)

ST tích lũy (%)



	0	5	10	15	20	25	30		0	5	10	15	20	25	30	
<44,0	63	63	60	58	56	56	56	Số BN	54	54	54	52	50	50	50	< 42,5
≥44,0	17	17	14	9	6	5	5		20	20	20	16	12	11	11	≥ 42,5



Tháng	0	5	10	15	20	25	30		0	5	10	15	20	25	30	
< 9,0	52	52	52	50	49	49	49	Số	52	52	51	49	48	48	48	< 1,5
≥ 9,0	22	22	22	17	13	12	12	BN	28	28	23	17	14	13	13	≥ 1,5

Biểu đồ 3.7. Đường cong ST không bệnh theo ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

A. EBV6 (44,0 copy/ml), B. EBV12 (42,5 copy/ml),

C. EBV12 (9,0 copy/ml), D. EBV6 (1,5 copy/ml)

BN có nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trên ngưỡng có tỷ lệ ST không bệnh cao hơn nhóm dưới ngưỡng và đều có ý nghĩa thống kê.

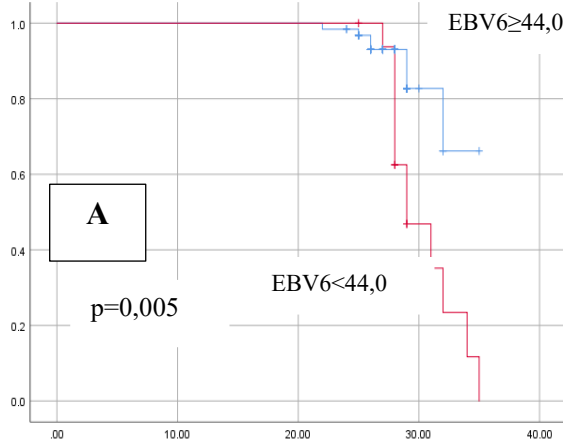
- Tỷ lệ ước tính ST không bệnh 2 năm: EBV6 ngưỡng 44,0 copy/ml (dưới ngưỡng là 56/63= 88,9% so với trên ngưỡng là 10/22= 41,67%); EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml (dưới ngưỡng là 49/52= 94,2% so với trên ngưỡng là 5/17= 29,4%); EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml (dưới ngưỡng là 48/52= 92,3% so với trên ngưỡng là 13/28= 46,4%); EBV12 ngưỡng 42,5 copy/ml (trên ngưỡng là 50/54= 92,6% so với dưới ngưỡng là 11/20= 55,0%).

Bảng 3.25. Phân tích đa biến thời gian ST không bệnh và nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u

Biến	HR	95%CI	P
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,1	0,4-2,8	0,852
Giới tính (nam so với nữ)	0,4	0,1-1,0	0,035
Giai đoạn (III so với IVA)	1,2	0,5-3,0	0,712
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,7	0,5-6,3	0,442
EBV6 (<44,0 so với ≥ 44,0 copy/ml)	10,9	4,0-29,8	<0,001
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,2	0,6-2,6	0,558
Giới tính (nam so với nữ)	0,6	0,2-1,9	0,410
Giai đoạn (III so với IVA)	0,5	0,2-1,8	0,325
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,2	0,1-10,6	0,872
EBV12 (<9,0 so với ≥ 9,0 copy/ml)	10,4	2,5-42,4	0,001
Tuổi (<45 so với ≥45)	0,9	0,5-1,6	0,816
Giới tính (nam so với nữ)	0,6	0,2-1,5	0,244
Giai đoạn (III so với IVA)	0,7	0,3-1,7	0,382
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,4	0,4-5,0	0,586
EBV6 (<1,5 so với ≥ 1,5 copy/ml)	9,6	3,1-29,4	<0,001
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,1	0,3-3,5	0,872
Giới tính (nam so với nữ)	0,5	0,2-1,6	0,246
Giai đoạn (III so với IVA)	0,5	0,2-1,8	0,303
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	0,9	0,1-7,7	0,933
EBV12 (<42,5 so với ≥ 42,5 copy/ml)	8,1	2,3-28,9	0,001

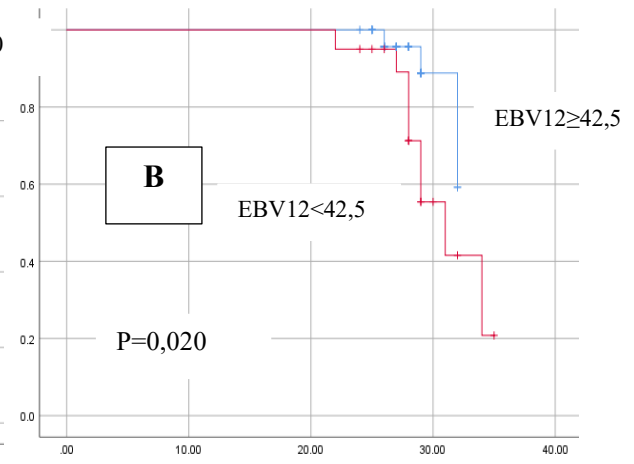
Các ngưỡng nồng độ của EBV6 (44,0 copy/ml, 1,5 copy/ml), EBV12 (9,0 copy/ml, 42,5 copy/ml) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh ($p < 0,05$), trong đó khả năng tiên lượng tốt nhất của EBV6 ngưỡng 44,0 copy/ml $HR = 10,9$ ($95\%CI = 4,0-29,8$) $p < 0,001$, tiếp theo là EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml với $HR = 10,4$ ($95\%CI = 2,5-42,4$) $p = 0,0001$.

ST tích lũy (%)



Thời gian ST (tháng)

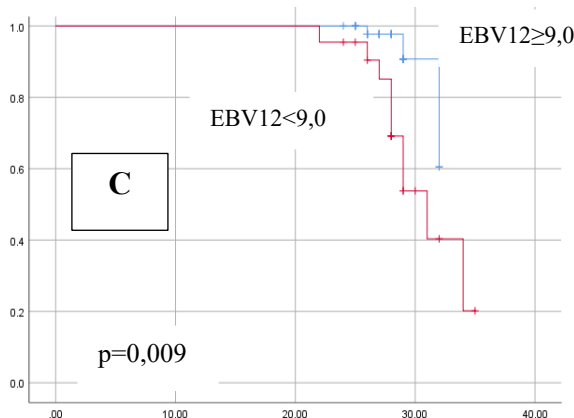
ST tích lũy (%)



Thời gian ST (tháng)

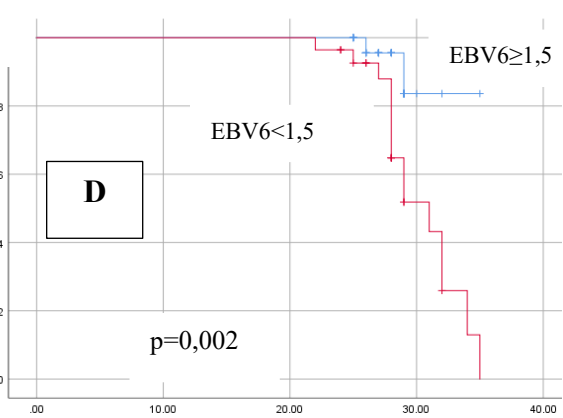
Tháng	0	10	20	30	40	Số BN	0	10	20	30	40	
< 44,0	63	63	63	59	58		63	63	63	59	58	< 42,5
≥ 44,0	17	17	17	9	5		17	17	17	9	5	≥ 42,5

ST tích lũy (%)



Thời gian ST (tháng)

ST tích lũy (%)



Thời gian ST (tháng)

Tháng	0	10	20	30	40	Số BN	0	10	20	30	40	
< 9,0	52	52	52	50	49		54	54	54	51	50	< 1,5
≥ 9,0	22	22	22	14	12		20	20	20	13	11	≥ 1,5

Biểu đồ 3.8. Đường cong ST toàn bộ theo ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

A. EBV6 (44,0 copy/ml), **B.** EBV12(42,5 copy/ml),

B. C. EBV12 (9,0 copy/ml), **D.** EBV6 (1,5 copy/ml),

- BN trên ngưỡng của các ngưỡng có tỷ lệ ST toàn bộ cao hơn nhóm dưới ngưỡng, đều có ý nghĩa thống kê.
- Tỷ lệ ước tính ST toàn bộ 3 năm: EBV6 ngưỡng 44,0 copy/ml (trên ngưỡng

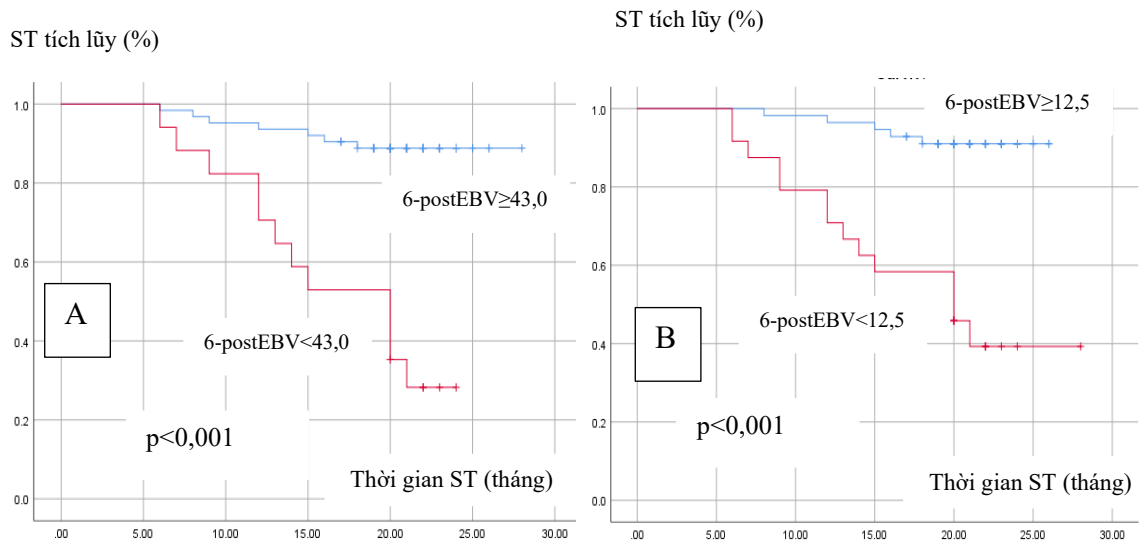
là $59/63 = 88,9\%$ so với dưới ngưỡng là $5/17 = 29,4\%$); EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml là $49/52 = 94,2\%$ so với dưới ngưỡng là $12/22 = 54,5\%$); EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml (trên ngưỡng là $48/52 = 92,3\%$ so với nhóm dưới ngưỡng là $13/28 = 46,4\%$); EBV12 ngưỡng 42,5 copy/ml (trên ngưỡng là $50/54 = 92,6\%$ so với dưới ngưỡng là $11/20 = 55,0\%$).

Bảng 3.26. Phân tích đa biến thời gian ST toàn bộ và nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u

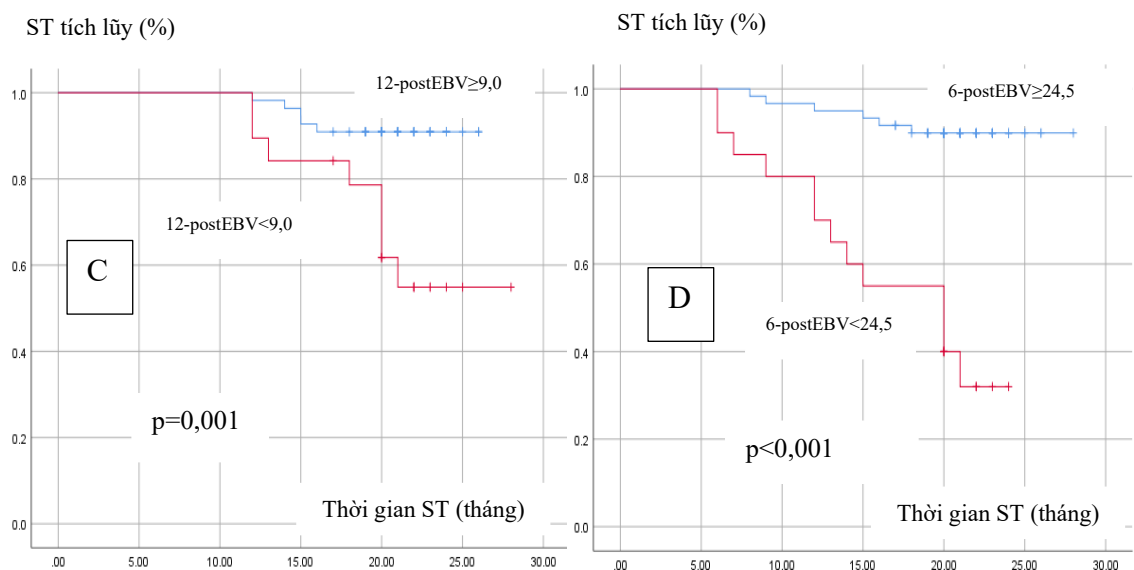
Biến	HR	95%CI	P
Tuổi (<45 so với ≥ 45)	1,0	0,4-2,6	0,975
Giới tính (nam so với nữ)	0,6	0,3-1,7	0,364
Giai đoạn (III so với IVA)	1,3	0,5-3,5	0,651
Thể tích khối u (<30 so với ≥ 30 cm ³)	1,7	0,4-6,8	0,440
EBV6 (<44,0 so với $\geq 44,0$ copy/ml)	4,2	1,4-12,6	0,012
Tuổi (<45 so với ≥ 45)	1,5	0,7-3,1	0,306
Giới tính (nam so với nữ)	0,4	0,2-2,2	0,449
Giai đoạn (III so với IVA)	0,4	0,1-2,0	0,356
Thể tích khối u (<30 so với ≥ 30 cm ³)	2,1	0,2-26,6	0,564
EBV12 (<9,0 so với $\geq 9,0$ copy/ml)	5,9	1,1-30,9	0,034
Tuổi (<45 so với ≥ 45)	1,0	0,5-1,8	0,943
Giới tính (nam so với nữ)	0,7	0,3-1,8	0,453
Giai đoạn (III so với IVA)	1,3	0,5-3,6	0,589
Thể tích khối u (<30 so với ≥ 30 cm ³)	1,5	0,4-5,7	0,531
EBV6 (<1,5 so với $\geq 1,5$ copy/ml)	5,5	1,6-19,0	0,007
Tuổi (<45 so với ≥ 45)	1,8	0,5-6,1	0,348
Giới tính (nam so với nữ)	0,5	0,1-1,8	0,290
Giai đoạn (III so với IVA)	0,6	0,2-2,1	0,411
Thể tích khối u (<30 so với ≥ 30 cm ³)	1,3	0,1-13,1	0,849
EBV12 (<42,5 so với $\geq 42,5$ copy/ml)	3,5	0,9-14,5	0,078

EBV6 (44,0 copy/ml, 1,5 copy/ml), EBV12 (9,0 copy/ml) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST toàn bộ ($p < 0,05$), trong đó khả năng tiên lượng tốt nhất của EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml với HR=5,9 (95%CI = 1,1-30,9) $p < 0,05$, tiếp theo là EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml HR=5,5 (95%CI = 1,6-19,0 $p < 0,005$).

3.3.5. Giá trị tiên lượng thời gian ST của biến thiên nồng độ cfDNA – EBV huyết tương



Tháng	0	5	10	15	20	25	30		0	5	10	15	20	25	30	
<43,0	56	56	55	53	51	51	51	Số	56	56	55	51	51	51	51	<12,5
$\geq 43,0$	24	24	19	14	11	10	10	BN	24	24	19	14	11	10	10	$\geq 12,5$



Tháng	0	5	10	15	20	25	30		0	5	10	15	20	25	30	
<9,0	55	55	55	52	50	50	50	Số	60	60	58	56	54	54	54	<24,5
$\geq 9,0$	19	19	19	16	12	11	11	BN	20	20	16	11	8	7	7	$\geq 24,5$

Biểu đồ 3.9. Đường cong ST không bệnh theo ngưỡng biến thiên nồng độ cfDNA – EBV huyết tương

A. 6-postEBV (ngưỡng 43,0 copy/ml), B. 6-postEBV (ngưỡng 12,5 copy/ml).

C. 12-postEBV (ngưỡng 9,0 copy/ml). D. 6-postEBV (ngưỡng 24,5 copy/ml).

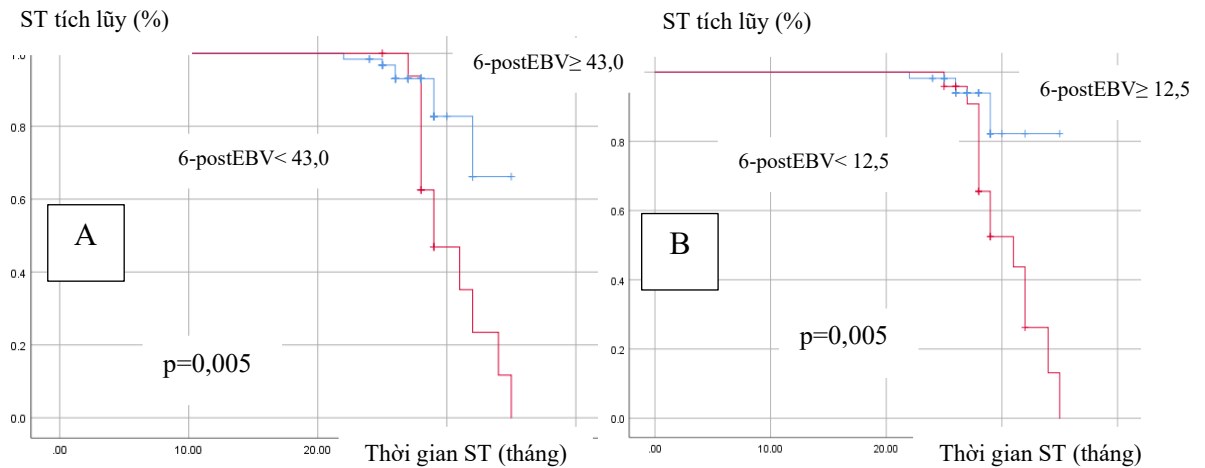
- BN trên ngưỡng của các ngưỡng có tỷ lệ ST toàn bộ cao hơn nhóm dưới ngưỡng, đều có ý nghĩa thống kê.
- Tỷ lệ ước tính ST không bệnh 2 năm: 6-postEBV ngưỡng 43,0 copy/ml (trên ngưỡng là 56/63= 88,9% so với dưới ngưỡng là 5/17= 29,4%); 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml (trên ngưỡng là 50/55= 90,9% so với dưới ngưỡng là 11/19= 57,9%); 6-postEBV ngưỡng 12,5 copy/ml (trên ngưỡng là 51/56= 91,1% so với dưới ngưỡng là 10/24= 41,7%); 6-postEBV ngưỡng 24,5 copy/ml (trên ngưỡng là 54/60= 90,0% so với dưới ngưỡng là 7/20= 35,0%)

Bảng 3.27. Phân tích đa biến thời gian ST không bệnh và biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u

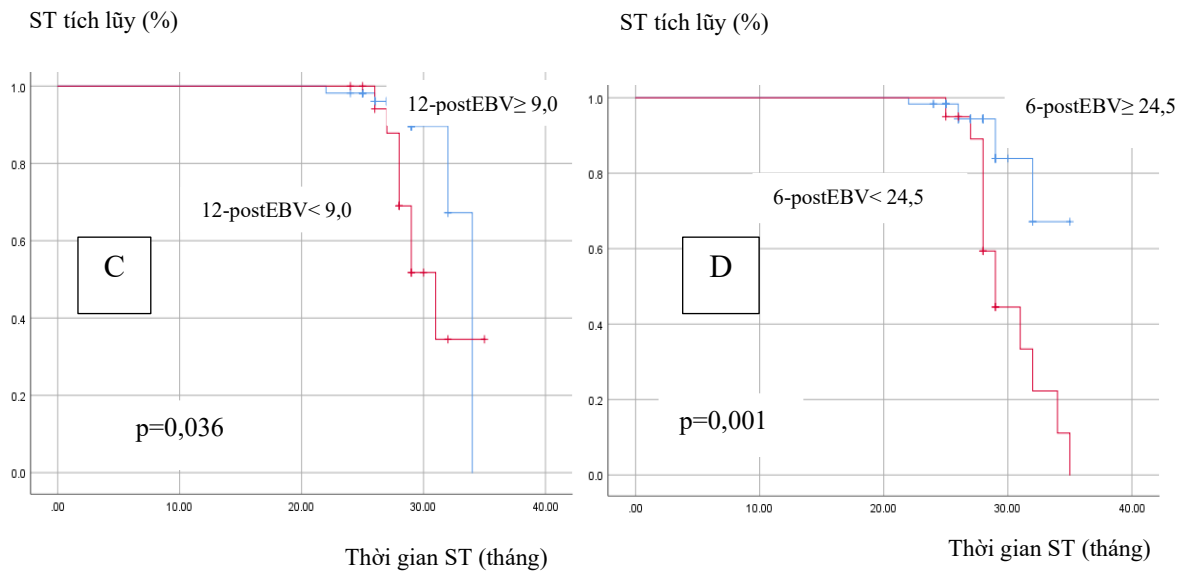
Biến	HR	95%CI	P
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,1	0,4-2,9	0,852
Giới tính (nam so với nữ)	0,4	0,1-0,9	0,035
Giai đoạn (III so với IVA)	1,2	0,4-3,0	0,712
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,7	0,5-6,3	0,442
6-postEBV (<43,0 so với ≥ 43,0 copy/ml)	10,9	4,0-29,8	<0,001
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,2	0,4-3,6	0,797
Giới tính (nam so với nữ)	0,5	0,2-1,4	0,207
Giai đoạn (III so với IVA)	0,6	0,2-1,9	0,377
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,0	0,1-9,2	0,987
12-postEBV (<9,0 so với ≥ 9,0 copy/ml)	6,0	1,7-20,9	0,005
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,0	0,4-2,6	0,963
Giới tính (nam so với nữ)	0,5	0,2-1,3	0,150
Giai đoạn (III so với IVA)	1,1	0,4-2,7	0,914
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	0,3	0,5-7,0	0,348
6-postEBV (<24,5 so với ≥ 24,5 copy/ml)	9,7	3,3-28,1	<0,001
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,0	0,4-2,6	0,983
Giới tính (nam so với nữ)	0,3	0,1-0,8	0,015

Biến	HR	95%CI	P
Giai đoạn (III so với IVA)	1,3	0,5-3,2	0,642
Thể tích khối u (<30 so với ≥ 30 cm ³)	1,9	0,5-7,3	0,346
6-postEBV (<12,5 so với $\geq 12,5$ copy/ml)	13,3	4,6-38,6	<0,001

Biến thiên nồng độ của 6-post EBV (ngưỡng 43,0 copy/ml, 12,5 copy/ml và 24,5 copy/ml), 12-post EBV (9,0 copy/ml) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh ($p < 0,05$), trong đó khả năng tiên lượng tốt nhất của 6-post EBV ngưỡng 12,5 copy/ml HR=13,3 (95%CI=4,6-38,6), tiếp theo 6-postEBV ngưỡng 43,0 copy/ml với HR=10,9 (95%CI = 4,0-29,8), kém nhất là 12-post EBV ngưỡng 9,0 copy/ml HR=6,0 (95%CI = 1,7-20,9).



Tháng	0	10	20	30	40		0	10	20	30	40	
< 43,0	63	63	63	59	58	Số BN	56	56	56	51	51	< 12,5
≥ 43,0	17	17	17	9	5		24	24	24	15	10	≥ 12,5



Tháng	0	10	20	30	40		0	10	20	30	40	
< 9,0	55	55	55	52	50	Số BN	60	60	60	55	54	< 24,5
≥ 9,0	19	19	19	12	11		20	20	20	11	7	≥ 24,5

Biểu đồ 3.10. Đường cong ST toàn bộ theo ngưỡng biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

A. 6-postEBV (ngưỡng 43,0 copy/ml, B. 6-postEBV (ngưỡng 12,5 copy/ml).

C. 12-postEBV (ngưỡng 9,0 copy/ml). D. 6-postEBV (ngưỡng 24,5 copy/ml).

- BN trên ngưỡng của các ngưỡng có tỷ lệ ST toàn bộ cao hơn nhóm dưới ngưỡng, đều có ý nghĩa thống kê.
- Tỷ lệ ước tính ST toàn bộ 3 năm: 6-postEBV ngưỡng 43,0 copy/ml (trên ngưỡng là 56/63= 88,9% so với dưới ngưỡng là 5/17= 29,4%); 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml (dưới ngưỡng là 50/55= 90,1% so với trên ngưỡng là 11/19= 57,9%); 6-postEBV ngưỡng 12,5 copy/ml (dưới ngưỡng là 51/56= 91,1% so với trên ngưỡng là 10/24= 41,7%); 6-postEBV ngưỡng 24,5 copy/ml (trên ngưỡng là 54/60= 90,0% so với dưới ngưỡng là 7/20= 35,0%).

Bảng 3.28. Phân tích đa biến thời gian ST toàn bộ và biến thiên nồng độ cf DNA-EBV huyết tương hiệu chỉnh theo tuổi, giới, giai đoạn bệnh và thể tích khối u

Biến	HR	95%CI	P
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,0	0,4-2,6	<i>0,975</i>
Giới tính (nam so với nữ)	0,7	0,3-1,7	<i>0,364</i>
Giai đoạn (III so với IVA)	1,3	0,5-3,5	<i>0,651</i>
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,7	0,4-6,8	<i>0,440</i>
6-post EBV (<43,0 so với ≥ 43,0 copy/ml)	4,2	1,3-12,6	0,012
Tuổi (<45 so với ≥45)	2,2	0,6-7,9	<i>0,227</i>
Giới tính (nam so với nữ)	0,5	0,1-1,8	<i>0,296</i>
Giai đoạn (III so với IVA)	0,6	0,2-2,1	<i>0,460</i>
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,2	0,1-12,7	<i>0,861</i>
12-post EBV (<9,0 so với ≥ 9,0 copy/ml)	3,5	0,9-13,1	<i>0,069</i>
Tuổi (<45 so với ≥45)	1,0	0,4-2,6	<i>0,938</i>
Giới tính (nam so với nữ)	0,7	0,3-1,8	<i>0,445</i>
Giai đoạn (III so với IVA)	1,2	0,4-3,3	<i>0,703</i>
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	1,3	0,4-4,7	<i>0,694</i>
6-post EBV (<12,5 so với ≥ 12,5 copy/ml)	4,0	1,3-12,2	0,015
Tuổi (<45 so với ≥45)	0,9	0,3-2,5	<i>0,889</i>
Giới tính (nam so với nữ)	0,6	0,2-1,6	<i>0,341</i>
Giai đoạn (III so với IVA)	1,4	0,5-3,7	<i>0,540</i>
Thể tích khối u (<30 so với ≥30 cm ³)	2,0	0,5-8,2	<i>0,329</i>
6-postEBV (<24,5 so với ≥ 24,5 copy/ml)	5,6	1,7-17,9	0,004

Biến thiên nồng độ của 6-post EBV (ngưỡng 43,0 copy/ml, 12,5 copy/ml và 24,5 copy/ml) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh ($p < 0,05$), trong đó khả năng tiên lượng tốt nhất của 6-post EBV ngưỡng 24,5 copy/ml HR=5,6 (95%CI=1,7-17,9), tiếp theo 6-postEBV ngưỡng 43,0 copy/ml với HR=4,2 (95%CI = 1,3-12,6), kém nhất là 6-post EBV ngưỡng 12,5 copy/ml HR=4,0 (95%CI = 1,3-12,2).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Tuổi, giới

Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định giá trị dự báo tiên lượng của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn. Chúng tôi thiết kế nghiên cứu mô tả, tiến cứu theo dõi dọc và lấy mẫu toàn thể và độc lập không can thiệp vào quá trình điều trị của BN. Biến số nghiên cứu chính là tình trạng tái phát sau khi được đánh giá là đáp ứng điều trị hoàn toàn. Vì vậy, trong nghiên cứu này có cả các BN nhi thỏa mãn các tiêu chuẩn và bố mẹ đồng ý tham gia nghiên cứu vẫn được lựa chọn mà không vi phạm đạo đức nghiên cứu. Trên thế giới có các nghiên cứu theo dõi đánh giá hiệu quả điều trị trên các BN nhi như nghiên cứu của He S.S. và cộng sự (2018), BN trong nghiên cứu có độ tuổi 11-77 tuổi [138]. Nghiên cứu của Prayongrat A. (2017), BN có độ tuổi từ 11-78 [43]. Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, với trung vị tuổi năm trong khoảng từ 40-59 tuổi ở vùng Đông Trung Quốc, Đông Nam Á [58]. Theo nghiên cứu của Hoàng Đào Chinh tại Bệnh viện Trung Ương quân đội 108 năm 2021, tuổi trung bình của BN là 44 tuổi, giới hạn từ 18-70 tuổi [61]. Nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn tại Bệnh viện K năm 2022, độ tuổi trung bình là 47,4 tuổi, thấp nhất là 15 và cao nhất là 71 tuổi. Trên thế giới, theo nghiên cứu của Pan Y. và cộng sự năm 2024, lứa tuổi mắc bệnh chủ yếu là dưới 60 tuổi, trung bình là 48 tuổi [139]. Theo các nghiên cứu khác trước đó của các nhóm tác giả Wang P. (2020), Prayongrat A. (2017), Anthony T.C. (2018), tuổi mắc bệnh trung bình khoảng 50 tuổi, độ tuổi mắc bệnh thường gặp là <60 tuổi [4], [43], [123]. Trong nghiên cứu của Chen W. J. và cộng sự công bố năm 2021 trên 1363 BN UTVMH từ năm 2008 đến 2015, lứa tuổi hay gặp nhất từ 40-49 tuổi chiếm 34,63% và 50-59 chiếm 33,82% [16]. Như vậy, có độ tương đồng về độ tuổi mắc bệnh trong các vùng dịch tễ qua các nghiên cứu.

Kết quả thu được từ nghiên cứu của chúng tôi có 55/84 BN là nam, 29/84 BN nữ, chiếm tỷ lệ sấp xỉ 1,90/1. Theo số liệu Globocan năm 2022, ở Việt Nam tỷ lệ nam/nữ là 2,49/1 [140]. Tỷ lệ này có sự tương đồng với các nghiên cứu của Hồng Kông, Trung Quốc, Thái Lan sự phân bố giới của họ thay đổi từ 1,5-3/1 [31], [43]. Trong nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1 [88].

Các BN mắc UTVMH trong nghiên cứu của chúng tôi ở cả hai giới đều trong lứa tuổi lao động, đóng góp nhiều cho xã hội. Vì vậy, việc chẩn đoán sớm, nâng cao hiệu quả điều trị và theo dõi cho BN giúp giảm gánh nặng cho hệ thống y tế và cho xã hội.

4.1.2. Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, về giai đoạn u chiếm cao nhất là T4 là 35,7%, T3 là 31,0%, thấp nhất T1 là 11,9% phù hợp với tiêu chí lựa chọn BN nghiên cứu của chúng tôi. So với các nghiên cứu khác trong nước kết quả của chúng tôi cao hơn do đối tượng nghiên cứu chỉ gồm các BN ở giai đoạn III-IVA. Nghiên cứu của Phạm Khánh Hưng cho thấy giai đoạn T1 (24,2%), T2 (35,5%), T3 (32,3%), T4 (8,1%) [141]. Nghiên cứu của Phạm Huy Tần, đa số BN thuộc giai đoạn T4 31,1% và T2 30,3% [60]. Một số nghiên cứu trên thế giới cho kết quả BN tham gia vào nghiên cứu ở giai đoạn muộn như nghiên cứu của Zhao F. P. (2015) tại Trung Quốc với 59,4% BN thuộc giai đoạn T3, T4 [142]. Nghiên cứu của Wang W. Y. (2016) có trên 50% BN thuộc giai đoạn T3, T4 [143].

Về giai đoạn hạch, trong nghiên cứu này chiếm cao nhất N2 là 46,4%, N3 phản ánh mức độ lan rộng của bệnh đến hạch bạch huyết tại thời điểm chẩn đoán. BN đã có di căn hạch (N2, N3), làm tăng nguy cơ tiên lượng xấu và ảnh hưởng đến chiến lược điều trị. Kết quả này của chúng tôi giống với các tác giả trên thế giới. Trong nghiên cứu Pan Y. năm 2024, giai đoạn N3 chiếm tỷ lệ cao nhất [139]. Nghiên cứu khác của Li W. và cộng sự năm 2020, giai đoạn N2 chiếm tỷ

lệ cao nhất 47,5% [6]. Tác giả Phạm Huy Tàn (2017) đa số BN thuộc giai đoạn N1 41,2% và N0 25,2% [60]. Tác giả Đỗ Trâm Anh (2020) nhóm hạch chiếm tỷ lệ cao nhất là N1 chiếm 30% , N0 và N2 chiếm 32% [49]. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào giai đoạn III-IVA.

Về giai đoạn bệnh TNM chung, trong nghiên cứu này giai đoạn III chiếm 46,4% và IVA là 53,6%, cho thấy sự đồng nhất trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này giống với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, UTMH chủ yếu được chẩn đoán và điều trị ở giai đoạn muộn [88], [139], [144]. Theo nghiên cứu của Lê Chính Đại (2007) có 44,36% trong nghiên cứu ở giai đoạn III, và 55,64% ở giai đoạn IV [80]. Các nghiên cứu gần đây ở vùng dịch tễ cho UTMH giai đoạn III-IV chiếm chủ yếu [4], [139], [145]. Với sự phát triển của hóa chất và các kỹ thuật XT mới, đáp ứng điều trị của BN rất tốt cả với giai đoạn tiến triển. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát và di căn sau điều trị vẫn còn là vấn đề với UTMH giai đoạn tiến triển. Chính vì vậy, việc theo dõi đánh giá và chẩn đoán sớm tái phát và di căn sau điều trị là rất quan trọng. Tuy nhiên, theo dõi quản lý BN sau điều trị hiện nay vẫn chưa được quan tâm đúng mức, đây là nguyên nhân chính dẫn tới tử vong và thất bại điều trị [12].

4.1.3. Thể tích u thô, thể tích hạch và tổng thể tích điều trị

Trong nghiên cứu, thể tích xạ có phân phối chuẩn với giá trị trung bình là $845,94 \pm 323,26 \text{ cm}^3$, dao động trong khoảng từ 203,33 đến 1905,80 cm^3 . Điều này cho thấy sự phân bố thể tích xạ có xu hướng đồng đều hơn và có thể dự đoán được theo quy luật chuẩn. Việc thể tích xạ tuân theo phân phối chuẩn có ý nghĩa quan trọng trong việc lập kế hoạch điều trị, giúp tính toán liều lượng XT một cách chính xác và tối ưu hóa hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, thể tích u và thể tích hạch không tuân theo phân phối chuẩn, mà có sự biến thiên rộng và

được biểu diễn qua trung vị. Thể tích u dao động từ 0 đến 75,62 cm³, với trung vị là 12,98 cm³ (khoảng tứ phân vị 5,75 - 20,65 cm³), cho thấy đa số BN có thể tích u nhỏ, nhưng vẫn có một số trường hợp ngoại lệ với thể tích lớn. Điều này có thể phản ánh sự khác biệt trong đặc điểm sinh học của khối u hoặc thời điểm phát hiện bệnh ở các BN khác nhau. Tương tự, thể tích hạch dao động từ 0,38 đến 82,79 cm³, với trung vị là 6,40 cm³ (khoảng tứ phân vị 2,60 - 16,70 cm³). Điều này cho thấy sự khác biệt đáng kể về mức độ di căn hạch giữa các BN, với phần lớn có thể tích hạch nhỏ nhưng vẫn có một số trường hợp có hạch lớn đáng kể. Sự phân phối không chuẩn của thể tích hạch có thể do yếu tố sinh học của bệnh, mức độ tiến triển tại thời điểm chẩn đoán, hoặc khả năng đáp ứng miễn dịch của từng BN.

Theo một nghiên cứu của Shen Chunying và cộng sự (2008) UTVMH cho thể tích của khối u từ 14,5cm³- 50,9cm³, tăng theo giai đoạn T của bệnh [146]. Theo nghiên cứu của Liang S. B. và cộng sự (2017) báo cáo thể tích XT chung là 11,1-77,5 cm³ [147]. Tác giả Tác giả Hoàng Đào Chinh (2022) cho kết quả nghiên cứu thể tích trung bình của u nguyên phát là 32,8 cm³ (giới hạn 1,6-121,1 cm³), hạch di căn là 23,5 cm³ (giới hạn 0,2-165,1 cm³) và trung bình của tổng thể tích u là 56,3 cm³ (giới hạn 6,8-184,6 cm³) [61], [148]. Một nghiên cứu khác của Phạm Lâm Sơn (2023) cho thấy thể tích trung bình của khối u trên CHT/CLVT là $11,08 \pm 8,33$ cm³, còn đo trên PET/CT thì thể tích trung bình tăng lên thành $16,5 \pm 15,4$ cm³ [88], [51]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể tích u, hạch và vùng xạ thấp hơn các tác giả, sự khác nhau về phác đồ điều trị. Hóa chất cảm ứng đã giúp làm giảm thể tích u, hạch và vùng chiếu xạ của BN.

Thể tích khối u là yếu tố rất quan trọng để tiên lượng cho UTVMH, tuy nhiên cùng trong một giai đoạn thể tích khối u dao động rất lớn. Các tác giả đã đưa ra nhận định BN cùng một giai đoạn bệnh giống nhau, nếu có thể tích u khác nhau có thể sẽ có tiên lượng khác nhau. Mức dao động lớn của thể

tích u ngay trong cùng một giai đoạn bệnh cho thấy hạn chế của xếp loại giai đoạn hiện tại chỉ dựa trên vị trí xâm lấn của u vào các cấu trúc giải phẫu xung quanh và xâm lấn thần kinh. Nói cách khác, để cá thể hóa sâu hơn cho điều trị dưới nhóm xếp loại giai đoạn bệnh, thể tích u là phương pháp định lượng rất tiềm năng để kết hợp với giai đoạn bệnh trong chiến lược cá thể hóa điều trị UTMH [61].

4.1.4. Đặc điểm điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN được điều trị theo hướng dẫn của NCCN – 2019 và 2021, phác đồ được xây dựng và phê duyệt của Bệnh viện dựa hướng dẫn của bộ y tế theo Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 04 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế về chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu [15], [76], [77]. Việc chỉ định điều trị và điều trị đảm bảo tuân thủ đúng chỉ định, nguyên tắc về liều xạ và liều hóa chất. Nghiên cứu có 3/84 BN không được điều trị bằng hóa chất cảm ứng là các BN có giai đoạn hạch là T3N0. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định giá trị dự báo tiên lượng của nồng độ cfDNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn sau khi BN được điều trị theo đúng hướng dẫn và đánh giá là đáp ứng điều trị hoàn toàn. Thực trạng nước ta nói chung và tại Bệnh viện K nói riêng, điều trị UTMH hiện nay áp dụng các phương pháp như VMAT, IMRT, 3D-CRT. Phác đồ hóa chất tùy thực hiện theo hướng dẫn nhưng còn bị ảnh hưởng bởi tình hình thuốc đầu thầu, tùy theo địa phương, thói quen của bác sỹ, tình trạng BN. Vì vậy, thiết kế nghiên cứu này chúng tôi không đánh giá hiệu quả của một phác đồ cụ thể, chúng tôi quan tâm là chấp hành điều trị của BN và BN được điều trị theo đúng nguyên tắc về phân liều xạ và tổng liều hóa chất để đảm bảo hiệu quả điều trị. Trên thế giới, trong các nghiên cứu vai trò của cfDNA – EBV huyết tương với UTMH các tác giả cũng đánh giá độc lập với phương pháp điều trị, quan tâm đến chấp hành liều xạ và thời gian hóa chất, XT của BN [11], [142], [143]. Với mục tiêu xác định ngưỡng cfDNA – EBV huyết tương dùng được trên thực hành lâm

sàng cùng với các xét nghiệm khác hiện có để tối ưu hóa theo dõi cho BN sau điều trị.

Theo nghiên cứu của Phạm Tiến Chung (2018) phần lớn BN được hóa chất cảm ứng bằng 3 chu kỳ CF, thời gian hoàn thành hóa trị là dưới 6 tuần [84]. Trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của Wang Q. (2020) cho thấy việc sử dụng IC + HXT đồng thời dần dần được chứng minh là vượt trội hơn HXT đồng thời về kết quả ST trong việc quản lý UTVMH giai đoạn tiến triển tại chỗ. Hóa chất IC được sử dụng phân tích trong nghiên cứu gồm Cisplatin, 5-Fu, Paclitaxel, Docetaxel [149].

Trong nghiên cứu, BN được điều trị nhiều nhất bằng IMRT chiếm 75,0%, có 20,2% BN được điều trị bằng VMAT và chỉ có 4,8% BN được điều trị bằng phương pháp XT 3D-CRT. Hóa chất XT đồng thời có 82/84 BN là Cisplatin chiếm 97,6%, chỉ có 2/84 BN dùng Carboplatin chiếm 2,4%. Thời gian điều trị trung bình của các BN là 4,87 tháng, thời gian điều trị 3-<6 tháng chiếm chủ yếu, nghiên cứu có 1 BN được điều trị đến 9 tháng là BN nhi được điều trị duy trì bằng INF 6 tháng. Kết quả này cho thấy BN chấp hành phác đồ điều trị tốt, không bị gián đoạn điều trị. Trong nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn (2023), 63% BN đều điều trị đủ 3 chu kỳ HXT đồng thời [88], [150]. Trong nghiên cứu của Hoàng Đào Chinh (2022) 57/57 chiếm 100% BN đều được XT bằng phương pháp IMRT [61]. Theo nghiên cứu của Phạm Huy Tàn (2018), phương pháp điều trị phổ biến nhất cho đối tượng nghiên cứu là hóa xạ trị chiếm (54,6%) xạ trị đơn thuần (45,4%) [60]. Trên thế giới, các nghiên cứu của Peng H. (2006) được XT theo phương pháp IMRT kết hợp hóa chất đồng thời có hoặc không có hóa chất cảm ứng cho tỷ lệ tái phát là 7,4% và di căn là 9,6%, 1,2% cả tái phát và di căn [31]. Các nghiên cứu khác Li W. F. năm 2017, với thời gian theo dõi trung bình 52,8 tháng (9,3 – 73,8 tháng) các BN đều được XT theo phương pháp IMRT có hóa chất cũng cho thấy tỷ lệ tái phát lần lượt là 28,8%, di căn là 8,6% [151]. Điều này cho thấy với UTVMH sau điều trị dù áp dụng các phương

pháp điều trị và hóa chất mới việc tái phát và di căn vẫn là vấn đề cần được quan tâm. Theo nghiên cứu của Kong F. F. và cộng sự (2022), với thời gian theo dõi trung bình là 95 tháng (từ 16 – 142 tháng), tỷ lệ kiểm soát tại chỗ ước tính sau 5 và 10 năm lần lượt là 85,2% và 81,1% [82].

Hiện nay, điều trị hóa chất cảm ứng là phác đồ điều trị cho UTVMH giai đoạn III-IVA, hóa chất cảm ứng đã giúp giảm tỷ lệ tái phát, di căn xa cũng như tăng thời gian ST của bệnh [4], [123]. Các phân tích tổng hợp cũng xác nhận nhóm hóa trị dẫn đường có HXT đồng thời tốt hơn ở tất cả các kết quả ST khi so với nhóm HXT đồng thời đơn thuần và hóa trị tân bổ trợ làm giảm di căn xa khoảng 7% [4].

Việc gián đoạn điều trị đã được khẳng định có ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị ung thư, do làm tăng sự tái sinh lượng tế bào ung thư dẫn đến giảm tỷ lệ kiểm soát tại vùng và tỷ lệ ST toàn bộ. Theo nghiên cứu của Ohno T. và cộng sự (2013) đánh giá hiệu quả và độc tính của XT đồng thời với Cisplatin hàng tuần, tiếp theo là hóa trị bổ trợ, để điều trị ung thư vòm mũi họng N2–3 ở các nước châu Á, đặc biệt là các khu vực Nam Á và Đông Nam Á nơi NPC lưu hành trong đó có Việt Nam cho thấy sự tuân thủ nghiêm ngặt thời gian HXT đồng thời giúp nâng cao tỷ lệ đáp ứng điều trị [85]. Nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn (2023) cho kết quả nhóm trì hoãn điều trị >3 tuần có tỷ lệ ST toàn bộ 3 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm hoãn điều trị ≤ 3 tuần [88]. Nghiên cứu khác của Trần Thị Kim Phượng (2018) trì hoãn điều trị >2 tuần có tỷ lệ ST toàn bộ 3 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm hoãn điều trị ≤ 2 tuần [152]. Trong thực tế lâm sàng những BN phải gián đoạn XT vì bất cứ lí do gì thì cũng đều được tính bù liều xạ, tùy theo thời gian bị gián đoạn mà việc bù liều được tính cho hợp lý. Nhiều tác giả cũng khuyến cáo đối với phác đồ HXT đồng thời 3 tuần từ 40Gy trở lên, liều Cisplatin tối thiểu phải đạt 200mg/m² da cơ thể [88], [152].

Như vậy các nghiên cứu chỉ ra rằng thời gian gián đoạn điều trị ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng điều trị, từ đó ảnh hưởng đến thời gian ST của BN. Trong nghiên cứu này, để loại trừ ảnh hưởng của các yếu tố như phác đồ hóa chất cảm ứng, phương pháp XT, thời gian gián đoạn điều trị chúng tôi lựa chọn là các BN có đáp ứng điều trị hoàn toàn, không chọn các BN đáp ứng 1 phần, không đáp ứng.

4.1.5. Đặc điểm về tái phát, di căn

Kết quả nghiên cứu trên 84 BN cho thấy tỷ lệ tiến triển bệnh chiếm 27,4%, trong đó có 2,4% BN vừa tái phát vừa di căn, và tỷ lệ tử vong là 3,6%. Những con số này phản ánh thực tế rằng dù có các phác đồ điều trị tối ưu, BN được đánh giá là đáp ứng sau điều trị hoàn toàn thì một phần BN vẫn gặp phải tình trạng tiến triển sau điều trị. Tái phát xảy ra ở 11,9% BN, trong đó tỷ lệ tái phát tại u (50%) và tại hạch vùng (40%) cho thấy rằng mặc dù các phương pháp điều trị như XT và hóa trị có hiệu quả cao trong việc kiểm soát khối u, vẫn có nguy cơ tái phát tại chỗ. Tỷ lệ di căn chiếm 17,9%, trong đó di căn phổi (53,3%) là phổ biến nhất, tiếp theo là di căn xương (40,0%). Điều này phù hợp với đặc điểm sinh học của UTVMH, nơi phổi và xương là những vị trí thường gặp của di căn xa. Thời gian phát hiện tái phát hoặc di căn nhiều nhất rơi vào khoảng 12-18 tháng sau điều trị (39,1%), tiếp theo là 7-11 tháng (26,1%). Đây là giai đoạn mà BN cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt với các xét nghiệm hình ảnh và đánh giá dấu ấn sinh học, nhằm phát hiện sớm tình trạng tái phát hoặc di căn để can thiệp kịp thời. Theo một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ tái phát và di căn tương tự. Nghiên cứu của Lê Chính Đại năm 2007, tỷ lệ tái phát là 14,02% và di căn là 8,38% [80]. Nghiên cứu của Phạm Khánh Hưng (2020) tỷ lệ BN tái phát là 12,9% và tỷ lệ di căn là 11,3%, vị trí di căn chủ yếu là tại xương với 4 BN, di căn phổi 1 BN, di căn não 1 BN và 1 BN di căn nhiều vị trí [141]. Nghiên cứu của Hoàng Đào Chinh (2022), Phạm Lâm Sơn (2023) và Phạm Tiên Chung (2018) cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ tái phát và di

căn khoảng 30%, trong số tái phát, vị trí tái phát phổ biến là tại hạch, di căn vị trí di căn phổ biến là phổi [61], [84], [88]. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự, với UTVMH giai đoạn tiến triển tái phát và di căn chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu sau khi kết thúc HXT, tỷ lệ khoảng 5-30% phụ thuộc vào độ dài thời gian theo dõi [2], [21]. Theo nghiên cứu của He Y. và cộng sự năm 2021, thời gian theo dõi trung bình 107,93 tháng có 18,4% di căn và 12,9% tái phát [11]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Wang P. cùng năm khi đánh giá trên 243 BN UTVMH được điều trị bằng IMRT và hóa chất đồng thời có hoặc không có hóa chất cảm ứng cho kết quả có 6,6% BN tái phát, 16,0% BN di căn, trong đó di căn phổi chiếm cao nhất sau đó là xương [4]. Với các kết quả của các tác giả trước đó cho tỷ lệ tái phát và di căn sau điều trị cao hơn đặc biệt với giai đoạn tiến triển tại chỗ của khối u [18], [44], [153].

Như vậy, điều trị UTVMH với những cải tiến trong XT, hóa trị, chẩn đoán hình ảnh, kết quả điều trị và tỷ lệ kiểm soát ở giai đoạn sớm (I, II) đã được cải thiện đáng kể [86], [154]. Tuy nhiên, tái phát tại chỗ và di căn vẫn còn cao ở giai đoạn tiến triển (III, IV), là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và thất bại điều trị, có thể tăng lên tới 30-40% [7]. Tại Việt Nam, hầu hết BN UTVMH được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, đặt ra thách thức để nâng cao toàn diện hiệu quả điều trị cần có phương pháp theo dõi và chẩn đoán sớm tái phát cho các BN UTVMH sau điều trị [2]. UTVMH giai đoạn tiến triển tái phát và di căn chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu sau khi kết thúc HXT, tỷ lệ khoảng 5-40% phụ thuộc vào độ dài thời gian theo dõi [6], [42]. Vì vậy, với các BN UTVMH giai đoạn III-IVA đã được đánh giá đáp ứng điều trị hoàn toàn sau HXT, việc theo dõi phát hiện tiến triển bệnh đóng một vai trò rất quan trọng. Chẩn đoán sớm tình trạng tái phát là điều cần thiết để cải thiện tiên lượng và hiệu quả điều trị. 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 [7]. Khi được chẩn đoán tiến triển sau điều trị, các lựa chọn điều trị tiếp theo bao gồm phẫu thuật, XT

lại, hóa trị lại và miễn dịch trị liệu có thể cải thiện kết quả ST chung của BN [7], [15]. Do đó, việc xác định các dấu hiệu để dự đoán tình trạng tái phát, di căn tại chỗ sẽ cải thiện đáng kể kết quả và tiên lượng, đặc biệt là đối với những BN ở giai đoạn tiến triển. Hiện nay, việc theo dõi đánh giá sau điều trị cho các BN UTMH được thực hiện theo hướng dẫn của NCCN [15]. Số lượng xét nghiệm cần tiến hành nhiều, tốn kém chưa đánh giá toàn diện chưa được quan tâm đúng mức. Vì vậy, BN có tiến triển bệnh sau điều trị phát hiện được muộn, BN bỏ điều trị hoặc tử vong làm giảm kết quả điều trị trước đó đã đạt được.

4.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

4.2.1. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

Trong các nghiên cứu trên thế giới, nồng độ cf DNA – EBV huyết tương được chứng minh là phản ánh gánh nặng của khối u và được sử dụng trong tiên lượng và đánh giá bệnh [21]. Mối liên quan của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với kết quả điều trị đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu. Các tác giả đưa ra giá trị ngưỡng cắt trong dự báo tình trạng tái phát, di căn, 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 với ngưỡng phát hiện khác nhau [6], [17], [42]. Nghiên cứu của chúng tôi tính cỡ mẫu theo tỉ lệ tái phát với độ tin cậy 95% và độ lệch tuyệt đối là 10% cho ra cỡ mẫu tối thiểu là 81BN, nghiên cứu này chúng tôi có 84 BN, thời gian theo dõi 18-26 tháng, có 84 mẫu preEBV, 84 mẫu postEBV, 80 mẫu EBV6 và 74 mẫu EBV12. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị (preEBV) có trung vị là 2702,5 copy/ml với khoảng tứ phân vị 582,5 - 9201,0 copy/ml, dao động từ 0 đến 718553,0 copy/ml. Điều này cho thấy sự biến thiên lớn giữa các BN, phản ánh mức độ khác nhau của tải lượng virus trong cơ thể trước khi điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ cf DNA – EBV trước và sau điều trị cho thấy rằng phương pháp điều trị có hiệu quả trong việc giảm tải lượng virus trong máu. Nồng độ cf DNA-EBV huyết tương giảm xuống gần bằng 0 copy/ml sau điều trị cho thấy điều trị đã loại bỏ phần lớn nguồn gốc

virus từ khối u, phù hợp với các nghiên cứu quốc tế về hiệu quả của XT hoặc HXT trong UTMH [2], [21], [144]. Điều này gợi ý rằng, sau khi đạt được hiệu quả điều trị, mức cf DNA – EBV huyết tương không tăng trở lại ở phần lớn BN, thể hiện khả năng kiểm soát bệnh tốt. Vì vậy, việc xuất hiện của cf DNA – EBV huyết tương trở lại đồng nghĩa với bệnh tiến triển (tái phát và hoặc di căn). Dựa trên theo dõi có hệ thống dùng các thuật toán thống kê để đưa ra giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương giúp nâng cao hiệu quả theo dõi, phát hiện sớm tái phát cho BN từ đó có những điều trị phù hợp.

Kết quả nghiên cứu cho thấy trước điều trị (preEBV), nhóm BN có nồng độ >4000 copy/ml chiếm tỷ lệ cao nhất (39,2%), trong khi nhóm 0 copy/ml chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,8%). Điều này phản ánh rằng phần lớn BN ung thư vòm mũi họng có tải lượng virus cao trong máu trước khi điều trị. Kết quả này phản ánh khối u lớn, hoàn toàn phù hợp với giai đoạn bệnh và thể bệnh mà chúng tôi nghiên cứu. Sau điều trị, tỷ lệ thấp nhất được ghi nhận ở nhóm 300-<500 copy/ml và >4000 copy/ml, với chỉ 1 BN trong tổng số 84 trường hợp (1,2% mỗi nhóm). Điều này chứng tỏ việc điều trị đã giảm đáng kể tải lượng virus ở hầu hết BN. Tuy nhiên, một số BN vẫn có nồng độ EBV tồn dư sau điều trị, điều này có thể liên quan đến nguy cơ tái phát hoặc bệnh chưa được kiểm soát hoàn toàn mà không phát hiện được bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện tại.

Phân bố nồng độ EBV6 và EBV12 tiếp tục cho thấy xu hướng tương tự, với nhóm 0 copy/ml chiếm tỷ lệ cao nhất (65,0% ở EBV6 và 64,9% ở EBV12). Điều này cho thấy phần lớn BN duy trì được mức cf DNA – EBV âm tính sau điều trị, củng cố thêm giá trị của xét nghiệm này trong theo dõi sau điều trị. Nhóm nồng độ cf DNA – EBV >4000 copy/ml có tỷ lệ rất thấp ở cả EBV6 (2,5%) và EBV12 (2,7%) cho thấy số ít BN vẫn còn tải lượng virus cao, có thể do vẫn còn tồn dư khối u nhưng không phát hiện được bằng các phương tiện chẩn đoán hiện tại hoặc các yếu tố khác như miễn dịch cơ thể. Vì vậy, các BN này cần được quan

tâm theo dõi sát hơn. Tổng kết nhiều nghiên cứu khác nhau trong và ngoài nước, chúng tôi đưa ra các mốc nồng độ 300 copy/ml, 500 copy/ml, 4000 copy/ml để so sánh và phân tích [17], [60], [144]. Cụ thể, trong nghiên cứu của Chan Anthony T.C và cộng sự (2002), trung vị của nồng độ DNA – EBV huyết tương trước khi điều trị là 2352 copy/ml (khoảng 0–419778 copy/ml). Mức trung vị và 75% của nồng độ DNA – EBV huyết tương sau khi điều trị lần lượt là 0 và 27,5 copy/ml (khoảng 0–11454730 copy/ml) [39]. Nghiên cứu của nhóm tác giả Liu M. Z (2019), nồng độ trung bình của DNA – EBV trong huyết tương trung bình là 14416,9 copy/ml (khoảng 0-640 000 copy/ml). Nồng độ trung bình của DNA – EBV trong huyết tương trước khi điều trị phân tầng theo các phân loại tái phát khác nhau [44]. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với xu hướng chung, khẳng định thêm vai trò quan trọng của cf DNA – EBV trong theo dõi BN ung thư vòm mũi họng. Nhìn chung, nghiên cứu này cung cấp thêm bằng chứng về giá trị của cf DNA – EBV như một công cụ không xâm lấn, hiệu quả trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và phát hiện sớm tái phát trong ung thư vòm mũi họng.

4.2.2. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với giai đoạn bệnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị preEBV ở giai đoạn IVA (3964,0 copy/ml) cao hơn so với giai đoạn III (2003,0 copy/ml). Điều này phản ánh xu hướng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương có thể tăng theo mức độ tiến triển của bệnh, do tải lượng virus cao hơn ở những BN có bệnh lan rộng hơn. Tỷ lệ BN có mức cf DNA – EBV cao (>4000 copy/ml) cũng cao hơn ở giai đoạn IVA (21/45 BN) so với giai đoạn III (12/39 BN). Điều này phù hợp với giả thuyết rằng mức cf DNA – EBV huyết tương có thể liên quan đến giai đoạn bệnh, do tải lượng virus phản ánh mức độ phát triển của khối u và sự lan rộng của bệnh.

Tác giả Phạm Huy Tần (2018), trước điều trị giai đoạn III và IV có nồng độ với trung vị là $4,2 \times 10^4$ copy/ml [155]. Tác giả cũng báo cáo nồng độ DNA – EBV huyết tương ở nhóm dương tính với EBV giảm từ $(143084,1 \pm 298768,2$

copy/ ml), xuống còn ($51580,0 \pm 80806,0$ copy/ml) [48]. Tác giả, Phạm Lâm Sơn (2023) cho kết quả tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ trước điều trị trung bình là 9995 copy/ml và sau điều trị tất cả 100% BN có kết quả xét nghiệm EBV âm tính [88]. Kết quả của chúng tôi ở thời điểm trước và ngay sau điều trị cũng tương đương với các tác giả khác trong nước như Đỗ Trâm Anh (2020), Hồ Hữu Thọ (2018) [49], [50]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi đánh thêm 6 tháng và 12 tháng sau khi được đánh giá đáp ứng điều trị hoàn toàn với mục tiêu phân tích đa thời điểm để tìm ra giá trị dự báo tiến triển bệnh chứ không mô tả lại mối liên quan với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị của bệnh. Theo nghiên cứu của Neo J. (2024), đã xác định các mốc nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị ≥ 4000 copy/ml được coi là “nguy cơ cao” với tình trạng tái phát, sau XT gồm các mốc 0 copy/ml, 50 copy/ml và 500 copy/ml để phân tích [144]. Các tác giả khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự, nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị ở giai đoạn tiến triển cao trên 1000 copy/ml [30], [156], [145], [157]. Tác giả Peng H. (2021) nghiên cứu cho thấy kết nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị hóa chất cảm ứng trung bình là 6.870 copy/ml khoảng (0–19.500.000 copy/ml), sau hóa chất cảm ứng là 0 copy/ml khoảng (0–61.600.000 copy/ml). Kết quả này cho thấy hiệu quả của hóa chất cảm ứng giúp nâng cao hiệu quả điều trị, giảm thể tích khối u, giảm phạm vi XT và giảm tác dụng không mong muốn của HXT [22]. Cùng xu hướng với các nghiên cứu trên thế giới chúng tôi thực hiện các phân tích ROC, đường cong Kaplan- Meier để thực hiện phân tích đưa ra các giá trị dự báo tình trạng tiến triển bệnh và ST.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tái phát, di căn

Trong các nghiên cứu trên thế giới, nồng độ cf DNA – EBV huyết tương được chứng minh là phản ánh gánh nặng của khối u và được sử dụng trong tiên lượng và đánh giá bệnh [11], [21], [144]. Mối liên quan của nồng độ cf DNA – EBV

huyết tương trước điều trị với kết quả điều trị đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu. Các tác giả đưa ra giá trị ngưỡng cắt trong dự báo tình trạng tái phát, di căn, 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 với ngưỡng phát hiện khác nhau [17], [18], [125].

4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi xét phân bố nồng độ theo các mốc đã xác định với tình trạng tái phát và hoặc di căn cho kết quả preEBV chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml. Điều này cho thấy xu hướng mức preEBV cao có thể liên quan đến nguy cơ tái phát, đặc biệt ở các BN có mức preEBV >4000 copy/ml. Và BN có nồng độ preEBV ở nhóm tái phát cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Mặc dù có xu hướng tải lượng cf DNA – EBV huyết tương cao hơn ở các nhóm tái phát so với nhóm không tái phát, nhưng kết quả không đủ bằng chứng để khẳng định mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy việc phân nhóm nồng độ không có ý nghĩa trong việc xác định nguy cơ tái phát, di căn của bệnh.

Kết quả này của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trước đó, nồng độ preEBV có mối liên quan với giai đoạn bệnh, thể tích khối u, đáp ứng điều trị và tiến triển của bệnh [17], [51], [158]. Nghiên cứu của Qu H. (2019) khẳng định nồng độ DNA – EBV huyết tương trước điều trị có 2 ngưỡng giá trị được các tác giả đưa ra nhiều nhất là 1500 copy/ml và 4000 copy/ml. Những BN trên mức này có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn các BN nhóm còn lại và giá trị nồng độ EBV có thể giúp thầy thuốc quyết định điều trị thêm sau XT là cần thiết hay không [17]. Nghiên cứu khác của Peng H. (2016), đánh giá nồng độ DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị cho kết quả trung vị preEBV ở nhóm tái phát là 2440 copy/ml (60-14700 copy/ml), di căn 2130 copy/ml (40-13830 copy/ml). Tác giả khuyến cáo rằng DNA – EBV huyết

tương là yếu tố quan trọng để dự báo tiến triển của UTVMH được điều trị bằng IMRT [31]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này chỉ đánh giá nồng độ tại hai thời điểm preEBV và postEBV nên chưa đưa ra được khuyến cáo về giá trị có thể ứng dụng trong thực tế lâm sàng. Các nghiên cứu khác đánh giá nồng độ DNA – EBV huyết tương ở nhiều thời điểm dài hơn sau điều trị cho thấy kết quả giá trị nồng độ sau điều trị có giá trị trong dự báo tiến triển bệnh cao hơn nồng độ trước điều trị [43], [151]. Tác giả Li W. và cộng sự (2021) khi phân tích kết quả nồng độ tại 4 thời điểm trước điều trị, sau điều trị 3, 12, 24, 36 tháng cho kết quả BN nồng độ preEBV ≥ 1500 copy/ml có nguy cơ tiến triển cao hơn và thời gian ST kém hơn nhóm còn lại. BN có nồng độ DNA – EBV sau điều trị > 0 copy/ml ở 3 thời điểm sau điều trị (3, 12 và 24 tháng) có thời gian ST và nguy cơ tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê [6]. Đồng thời, nhóm tác giả He S.S. (2018) cũng phân tích sự biến đổi của nồng độ DNA – EBV huyết tương giữa các thời điểm với tình trạng tái phát và di căn. Kết quả cho thấy sự thay đổi nồng độ là yếu tố dự báo độc lập cho tiến triển của bệnh UTVMH [6], [138]. Trong nước, chúng tôi mới chỉ ghi nhận các nghiên cứu đánh giá về mối quan hệ của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với giai đoạn bệnh, thể tích u và đáp ứng điều trị [50], [60], [88]. Các thầy thuốc và nhà ung thư học đều công nhận giá của nồng độ DNA – EBV huyết tương trong dự báo tiến triển của bệnh UTVMH và sử dụng giá trị này theo kinh nghiệm và dựa vào số liệu thế giới.

➤ ***Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái phát***

Phân tích đường cong ROC, chúng tôi xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương preEBV, EBV6 và EBV12 có giá trị dự báo tình trạng tái phát, tuy nhiên preEBV không có ý nghĩa thống kê. Trong đó giá trị dự báo tốt nhất là EBV6, tiếp theo EBV12. Phân tích theo chỉ số Youden để xác định ngưỡng nồng độ có giá trị dự báo với độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất có các ngưỡng.

Chúng tôi phân tích trên 69 BN, là các bệnh nhân không có di căn để tránh ảnh hưởng của di căn đến kết quả phân tích.

Nồng độ trước điều trị (preEBV) có giá trị dự báo tình trạng tái phát bệnh ở mức khá tốt, ngưỡng EBV 3980 copy/ml tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mức độ nhạy cao (87,5%) chỉ ra rằng xét nghiệm có khả năng phát hiện hầu hết các trường hợp có nguy cơ tái phát. Tuy nhiên, độ đặc hiệu tương đối thấp (67,2%) cho thấy nguy cơ dương tính giả, nghĩa là một số BN không tái phát vẫn có mức DNA – EBV cao trước điều trị. Vì vậy nồng độ preEBV có tiềm năng trong việc dự báo tái phát, nhưng giá trị hạn chế và cần kết hợp với các yếu tố khác (như giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị). Mặt khác, giá trị dự báo âm (NPV) 97,6% cho thấy hầu hết các BN có nồng độ EBV dưới ngưỡng sẽ không tái phát, cho thấy giá trị của ngưỡng này trong việc loại trừ tái phát. Với độ chính xác 69,6% thì khả năng tái phát ở nhóm trên ngưỡng là thấp nhưng đáng kể, đòi hỏi theo dõi chặt chẽ. Nguy cơ tái phát cao hơn 14,4 lần ở nhóm trên ngưỡng. Kết quả này khẳng định rằng nồng độ EBV trước điều trị là một yếu tố tiên lượng mạnh mẽ cho tái phát.

Nồng độ postEBV, với $AUC = 0,50$ và $p > 0,05$ cho thấy nồng độ này không có giá trị dự báo tình trạng tái phát. Điều này có thể do khi đánh giá đáp ứng sau điều trị nồng độ DNA – EBV ở hầu hết BN đều giảm về gần 0, làm giảm khả năng phân biệt giữa các nhóm BN có nguy cơ tái phát và không tái phát. Yếu tố tái phát có thể liên quan đến sự thay đổi DNA – EBV ở các thời điểm muộn hơn.

EBV6 có giá trị dự báo tình trạng tái phát ở mức tốt ($0,8 < AUC < 0,9$, $p < 0,005$), ngưỡng là 44,0 copy/ml, độ nhạy 75,0% và độ đặc hiệu 91,8%, cân bằng giữa độ nhạy và đặc hiệu, cho phép phân biệt tốt giữa các nhóm BN tái phát và không tái phát. Giá trị dự báo âm (NPV) 96,9% cho thấy xét nghiệm này rất hiệu quả trong việc loại trừ tái phát, vì phần lớn BN dưới ngưỡng không

có nguy cơ tái phát. Độ chính xác 89,9% mang ý nghĩa khả năng tái phát ở nhóm trên ngưỡng là thấp nhưng vẫn cần theo dõi sát sao. Nguy cơ tái phát cao hơn 33,6 lần ở nhóm trên ngưỡng. Vì vậy, đây là yếu tố quan trọng trong tiên lượng BN 6 tháng sau điều trị.

EBV12 có giá trị dự báo tình trạng tái phát ở mức khá tốt ($0,7 < \text{AUC} < 0,8$), $p < 0,05$), ngưỡng là 9,0 copy/ml, độ nhạy 83,3% và độ đặc hiệu 80,3% cho thấy độ nhạy cao đảm bảo phát hiện phần lớn các trường hợp tái phát, trong khi độ đặc hiệu đủ tốt để giảm thiểu dương tính giả. Giá trị dự báo âm (NPV) 98,0%, giá trị dự báo âm rất cao, đảm bảo rằng phần lớn BN dưới ngưỡng sẽ không tái phát. Độ chính xác 80,6, xét nghiệm tương tự như ở thời điểm 6 tháng, nhóm trên ngưỡng cần được theo dõi kỹ lưỡng. Nguy cơ tái phát cao hơn 20,4 lần ở nhóm trên ngưỡng, việc tăng nguy cơ tái phát rõ rệt, khẳng định DNA – EBV tại thời điểm 12 tháng là một chỉ số tiên lượng mạnh.

Như vậy, so sánh ý nghĩa giá trị dự báo tình trạng tái phát tại 4 thời điểm thì preEBV có ý nghĩa dự báo nhưng độ chính xác chưa cao, chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như giai đoạn bệnh, kích thước khối u, postEBV Không có giá trị dự báo, có thể do hầu hết BN đều đạt nồng độ EBV rất thấp. EBV6 có giá trị dự báo tốt nhất, với khả năng phân biệt rõ ràng giữa nhóm tái phát và không tái phát. EBV12 giá trị dự báo vẫn cao, đặc biệt với nguy cơ tái phát cao hơn 20,4 lần ở nhóm trên ngưỡng, khẳng định sự cần thiết của việc theo dõi lâu dài. Ngưỡng 3980 copy/ml có thể được sử dụng để phân tầng nguy cơ và lập kế hoạch theo dõi chặt chẽ hơn cho BN nguy cơ cao. Ngưỡng EBV6 và EBV12 nên được xét nghiệm định lượng cf DNA – EBV huyết tương định kỳ tại các thời điểm này nên được tích hợp vào quy trình theo dõi BN UTMH.

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,

hầu hết các tác giả chỉ lấy mẫu ở khi đánh giá đáp ứng điều trị hoặc 3 tháng sau đánh giá đáp ứng điều trị [43], [138], [151]. Nghiên cứu của Li W. (2021) và cộng đồng độ DNA – EBV huyết tương dương tính ở 3 thời điểm sau XT có tiên lượng ST kém hơn nhóm còn lại [6]. Nghiên cứu Chan Anthony T. C. và cộng sự (2002), nồng độ DNA – EBV trước khi điều trị ngưỡng 4000 copy/ml giữa hai nhóm và chứng minh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cao về sự ST không bệnh ($p < .001$), nồng độ DNA – EBV sau khi điều trị, giá trị ngưỡng 500 copy/ml [39]. Các nghiên cứu của các nhóm tác giả Lin T.C. (2004), Leung S. F. (2014), Peng H. (2016), Liu M. Z. (2019) cho kết quả các ngưỡng EBV trước và sau điều trị khác nhau, nhưng kết luận chung của các tác giả nồng độ DNA – EBV có mối liên quan với tình trạng tiến triển bệnh và tiên lượng ST. Ngưỡng nồng độ DNA – EBV huyết tương sau điều trị được ghi nhận là 0 copy/ml [19], [20], [31].

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 XT [50], [51], [155]. Như vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đã đưa ra được cụ thể giá trị của nồng độ cfDNA – EBV huyết tương dự báo tiến triển bệnh của UTVMH sau điều trị, qua phân tích các giá trị này đều có độ tin cậy cao. Chúng tôi đưa ra khuyến cáo, với BN UTVMH thể không biệt hóa giai đoạn III – IVA đáp ứng hoàn toàn sau điều trị, cần được xét nghiệm DNA – EBV định kỳ ít nhất 6 tháng một lần và nếu có ghi nhận DNA – EBV dương tính, có nồng độ preEBV > 4000 copy/ml cần được đánh giá tiến triển chi tiết hơn và theo dõi chặt chẽ hơn.

➤ ***Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cfDNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái phát***

Trong nhiều nghiên cứu trên thế giới, các tác giả cho thấy, biến thiên nồng độ giữa các thời điểm có ý nghĩa trong dự báo tình trạng bệnh cao hơn nồng độ tại một

thời điểm. Biến thiên này giúp theo dõi cá thể hóa, cho thấy sự tiến triển của bệnh theo dòng thời gian thay vì chỉ đánh giá nồng độ của một thời điểm [6], [151], [159]. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích sự biến thiên nồng độ giữa 2 thời điểm để tìm ra mối quan hệ của ngưỡng biến thiên nồng độ với các mức độ bệnh sau điều trị.

Qua phân tích chúng tôi xác định được giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị với tình trạng tái phát cho thấy, giá trị dự báo pre-postEBV, 12-postEBV ở mức độ khá ($0,6 < AUC < 0,7$) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với; 6-postEBV dự báo tình trạng tái phát ở mức tốt ($0,8 < AUC < 0,9$), ngưỡng 12-6EBV không có ý nghĩa dự báo tình trạng tái phát ($AUC < 0,6$).

Biến thiên nồng độ EBV pre-postEBV có AUC từ 0,6 đến 0,7 cho thấy giá trị dự báo tái phát của sự thay đổi pre-postEBV đạt mức khá, cho thấy có sự liên quan giữa biến thiên nồng độ DNA – EBV huyết tương và nguy cơ tái phát. Kết quả không đạt ý nghĩa thống kê, có thể do biến thiên EBV trước và sau điều trị bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như đáp ứng không đồng nhất giữa các BN, giai đoạn bệnh, hoặc phương pháp điều trị. Phân tích ý nghĩa trong nhóm BN nghiên cứu cho thấy ngưỡng 3588,5 copy/ml có ý nghĩa chẩn đoán tái phát ($p < 0,05$). Kết quả khẳng định giá trị của sự thay đổi nồng độ EBV trước và sau điều trị trong dự báo nguy cơ tái phát. Độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 63,9%, độ nhạy cao cho phép phát hiện phần lớn các trường hợp tái phát. Độ đặc hiệu trung bình cho thấy vẫn có nguy cơ dương tính giả, đòi hỏi kết hợp với các yếu tố khác để tăng độ chính xác. Giá trị dự báo âm 97,5%, nồng độ EBV dưới ngưỡng có thể loại trừ tái phát với độ tin cậy cao. Nguy cơ tái phát cao hơn 12,4 lần ở nhóm trên ngưỡng, điều này cho thấy nhóm BN có pre-postEBV trên ngưỡng có nguy cơ tái phát đáng kể, hỗ trợ phân tầng nguy cơ và theo dõi sát hơn. Như vậy, dù không có ý nghĩa thống kê, sự thay đổi nồng độ

pre-postEBV có thể là một chỉ số gợi ý nguy cơ tái phát, cần được xem xét trong bối cảnh kết hợp với các yếu tố khác.

Biến thiên nồng độ 6-postEBV, với AUC từ 0,8 đến 0,9 (mức tốt) và $p < 0,005$, cho thấy biến thiên nồng độ EBV từ sau điều trị đến 6 tháng có giá trị dự báo tái phát cao, với khả năng phân biệt rõ ràng giữa BN tái phát và không tái phát. Ngưỡng 43,0 copy/ml, có độ nhạy 75,0% và độ đặc hiệu 91,8%, độ nhạy giúp phát hiện phần lớn các trường hợp tái phát, độ đặc hiệu tốt đảm bảo giảm thiểu nguy cơ dương tính giả. Giá trị dự báo âm 96,6%, chỉ số này cho thấy nếu nồng độ EBV ở dưới ngưỡng, khả năng tái phát rất thấp. Nguy cơ tái phát cao hơn 33,6 lần ở nhóm trên ngưỡng, điều này nhấn mạnh rằng nồng độ EBV tăng cao trong giai đoạn 6 tháng sau điều trị là một dấu hiệu mạnh mẽ của nguy cơ tái phát. Như vậy, ý nghĩa lâm sàng có thể đưa ra như sau, sự gia tăng nồng độ EBV trong khoảng thời gian này phản ánh sự hiện diện hoặc tái phát của tế bào ung thư còn sót lại, làm cho biến thiên EBV 6 tháng trở thành một công cụ dự báo hữu ích.

Biến thiên nồng độ EBV từ sau điều trị đến 12 tháng (12-postEBV), ngưỡng 9,0 copy/ml có ý nghĩa dự báo ($p < 0,05$). Nồng độ EBV tại 12 tháng sau điều trị vẫn có giá trị dự báo tái phát, mặc dù mức độ dự báo thấp hơn so với giai đoạn 6 tháng. Độ nhạy 66,7% và độ đặc hiệu 82,0%, độ nhạy giảm so với giai đoạn 6 tháng, giúp giảm nguy cơ dương tính giả. Giá trị dự báo âm 96,2%, kết quả này củng cố thêm khả năng loại trừ tái phát nếu nồng độ EBV dưới ngưỡng. Nguy cơ tái phát cao hơn 9,1 lần ở nhóm trên ngưỡng. Mặc dù nguy cơ này thấp hơn so với giai đoạn 6 tháng, nó vẫn cho thấy tầm quan trọng của việc theo dõi nồng độ EBV trong năm đầu tiên sau điều trị.

Biến thiên nồng độ EBV 12 tháng so với 6 tháng sau điều trị có $AUC < 0,6$ và $p > 0,05$, biến thiên nồng độ EBV từ 6 tháng đến 12 tháng sau điều trị không có ý nghĩa dự báo tình trạng tái phát. Nguyên nhân có thể do nồng độ EBV ở

giai đoạn này có thể đã đạt đến trạng thái ổn định ở cả nhóm tái phát và không tái phát, làm giảm khả năng phân biệt. Các yếu tố khác như đáp ứng miễn dịch hoặc điều trị bổ sung cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả.

Theo nghiên cứu của Li W. (2021), tác giả chỉ phân tích biến đổi nồng độ thành dương và âm chứ không đưa ra ngưỡng cụ thể của biến thiên nồng độ. Tác giả khuyến cáo sự biến đổi nồng độ DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị có thể dự đoán kết quả ST lâu dài và cung cấp phân tầng rủi ro chính xác trong UTMH [6]. Việc phân tích nồng độ DNA – EBV huyết tương trên nhiều góc độ giúp sử dụng tối ưu giá trị của xét nghiệm. Biến thiên nồng độ DNA – EBV huyết tương phản ánh sự biến đổi của bệnh qua thời gian và cung cấp nhiều thông tin cho thầy thuốc trong theo dõi sau điều trị. Tác giả Li W. F. (2017), đưa ra nồng độ DNA – EBV huyết tương tăng cao trong quá trình theo dõi sau điều trị có liên quan đến sự tái phát khối u và đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện và theo dõi sự tái phát ở UTMH. Tuy nhiên, có khoảng 14.4% BN không phát hiện EBV có tái phát hoặc có phát hiện EBV mà không có tái phát. Ngưỡng tối ưu của nồng độ DNA – EBV theo dõi sau điều trị để phát hiện tái phát ở BN UTMH vẫn chưa rõ ràng [151]. Hsu C. L. và cộng sự (2013), đưa ra giá trị ngưỡng cho sau điều trị là 400 copy/ml [159]. Tuy nhiên, độ nhạy giá trị này chỉ là 46%, và độ đặc hiệu là 94%. Vì vậy tác giả không đưa ra khuyến cáo cho thực hành lâm sàng.

4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi xét phân bố nồng độ theo các mốc đã xác định với tình trạng tái phát và hoặc di căn cho kết quả preEBV chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml. Và BN có nồng độ preEBV ở nhóm di căn cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả này của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trước đó, nồng độ preEBV có mối liên quan với giai đoạn bệnh, thể tích khối u, đáp ứng điều trị và tiến triển của bệnh [7],[17],[60]. Nghiên cứu của Qu H. và cộng sự (2019) khẳng định nồng độ DNA – EBV huyết tương trước điều trị có 2 ngưỡng giá trị được các tác giả đưa ra nhiều nhất là 1500 copy/ml và 4000 copy/ml. Những BN trên mức này có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn các BN nhóm còn lại và giá trị nồng độ EBV có thể giúp thầy thuốc quyết định điều trị thêm sau XT là cần thiết hay không [17]. Nghiên cứu khác của nhóm tác giả Peng H. (2016), đánh giá nồng độ DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị cho kết quả trung vị preEBV ở nhóm tái phát là 2440 copy/ml (60-14700 copy/ml), di căn 2130 copy/ml (40-13830 copy/ml). Tác giả khuyến cáo rằng DNA – EBV huyết tương là yếu tố quan trọng để dự báo tiến triển của UTVMH được điều trị bằng IMRT [31]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này chỉ đánh giá nồng độ tại hai thời điểm preEBV và postEBV nên chưa đưa ra được khuyến cáo về giá trị có thể ứng dụng trong thực tế lâm sàng. Các nghiên cứu khác đánh giá nồng độ DNA – EBV huyết tương ở nhiều thời điểm dài hơn sau điều trị cho thấy kết quả giá trị nồng độ sau điều trị có giá trị trong dự báo tiến triển bệnh cao hơn nồng độ trước điều trị [6], [138]. Tác giả Li W. và cộng sự (2021) khi phân tích kết quả nồng độ tại 4 thời điểm trước điều trị, sau điều trị 3, 12, 24, 36 tháng cho kết quả BN nồng độ preEBV ≥ 1500 copy/ml có nguy cơ tiến triển cao hơn và thời gian ST kém hơn nhóm còn lại. BN có nồng độ DNA – EBV sau điều trị > 0 copy/ml ở 3 thời điểm sau điều trị (3, 12 và 24 tháng) có thời gian ST và nguy cơ tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê [6]. Đồng thời, nghiên cứu của nhóm tác giả He S. S. (2018) và Li W. (2021) cũng phân tích sự biến đổi của nồng độ DNA – EBV huyết tương giữa các thời điểm với tình trạng tái phát và di căn. Kết quả cho thấy sự thay đổi nồng độ là yếu tố dự báo độc lập cho tiến triển của bệnh UTVMH [6],[138]. Trong nước chúng tôi mới chỉ ghi nhận các nghiên cứu đánh giá về mối quan hệ của nồng độ cf DNA – EBV

huyết tương với giai đoạn bệnh, thể tích u và đáp ứng điều trị [49], [51]. Các thầy thuốc và nhà ung thư học đều công nhận giá của nồng độ DNA – EBV huyết tương trong dự báo tiến triển của bệnh UTVMH và sử dụng giá trị này theo kinh nghiệm và dựa vào số liệu thể giới.

➤ ***Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng di căn***

Phân tích tương tự nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tái phát. Dùng đường cong ROC, phân tích chỉ số Youden tìm ra ngưỡng dự báo di căn tốt nhất theo độ nhạy và độ đặc hiệu. preEBV và postEBV không có giá trị dự báo tình trạng di căn với $AUC < 0,6$ và $p > 0,05$, ngay cả khi vượt ngưỡng xác định (preEBV: 21860,5 copy/ml; postEBV: 271,5 copy/ml). Điều này cho thấy các giá trị tải lượng virus tại hai thời điểm này không đủ nhạy và đặc hiệu để sử dụng làm chỉ số dự báo nguy cơ di căn. EBV6 có giá trị dự báo tình trạng di căn tốt ($0,8 < AUC < 0,9$) và EBV12 có giá trị dự báo tình trạng di căn khá tốt ($0,7 < AUC < 0,8$, $p < 0,05$), EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml đạt độ nhạy 80,0% và độ đặc hiệu 78,7%. EBV12, ngưỡng 42,5 copy/ml đạt độ nhạy 71,4% và độ đặc hiệu 82,0%. Kết quả này cho thấy EBV6 và EBV12 có thể được sử dụng như công cụ hỗ trợ nhận diện nguy cơ di căn, đặc biệt khi các giá trị vượt ngưỡng. BN có nồng độ EBV6 trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 14,8 lần. EBV12 (ngưỡng 42,5 copy/ml), BN có nồng độ EBV12 trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 11,4 lần. Như vậy, EBV6 và EBV12 có vai trò nổi bật hơn preEBV và postEBV trong dự báo tình trạng di căn. Đặc biệt, ngưỡng xác định của EBV6 và EBV12 có thể giúp nhận diện nhóm BN có nguy cơ di căn cao. Sự khác biệt nguy cơ rõ rệt giữa nhóm trên và dưới ngưỡng (EBV6: 14,8 lần; EBV12: 11,4 lần) nhấn mạnh tiềm năng sử dụng hai chỉ số này để hỗ trợ đánh giá tiên lượng và quản lý di căn cho BN.

Kết quả này tương tự với các kết quả của các tác giả trước trên thế giới. Nghiên cứu của nhóm tác giả Prayongrat A. (2017), tác giả theo dõi các biến thiên nồng độ trước-giữa, trước - sau [43]. Pan Y. (2024), nồng độ DNA – EBV trong huyết tương trước điều trị nổi lên như một yếu tố dự báo độc lập về di căn xa ở UTMH giai đoạn IVA, với giá trị ngưỡng cụ thể là 10.100 copy/ml [139]. Sự khác nhau này có thể do số lượng BN trong nghiên cứu chưa đủ lớn để đưa ra được giá trị khuyến cáo như tác giả. Theo các nghiên cứu khác, nồng độ preEBV có liên quan với tình trạng tiến triển của bệnh được ghi nhận nhiều nhất là 4000 copy/ml [17], [160]. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương sau điều trị được đưa ra là 0 copy/ml [17], [44].

➤ ***Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng di căn***

Đường cong ROC phân tích biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương chỉ có 6-postEBV có khả năng dự báo tình trạng di căn ở mức khá tốt ($0,7 < AUC < 0,8$) và có ý nghĩa thống kê với. Phân tích các ngưỡng giá trị tìm được qua đường cong ROC và chỉ số Youden thì thấy có giá trị nhất là biến thiên nồng độ 6-postEBV ngưỡng 24,5 copy/ml có ý nghĩa dự báo tình trạng di căn với độ nhạy 70,0%, độ đặc hiệu là 88,5%, giá trị dự báo âm là 94,7%, độ chính xác là 78,9%, BN có biến đổi nồng độ 6-postEBV trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn 18,0 lần nhóm dưới ngưỡng. 12-postEBV ngưỡng 236,5 copy/ml và 12-6EBV ngưỡng 41,0 copy/ml dự báo tình trạng di căn ở mức khá ($0,6 < AUC < 0,7$) nhưng không có ý nghĩa thống kê. pre-postEBV không có giá trị dự báo tình trạng di căn ($AUC = 0,5-0,6$, $p > 0,05$). Ngưỡng pre-postEBV 853,5 copy/ml không có ý nghĩa thống kê, cho thấy sự thay đổi tải lượng virus giữa hai thời điểm này không liên quan đáng kể đến nguy cơ di căn. 12-postEBV khả năng dự báo tình trạng di căn ở mức khá ($0,6 < AUC < 0,7$), nhưng không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngưỡng 236,5 copy/ml có, độ nhạy: 57,1%, độ đặc hiệu: 85,2%, giá trị dự báo âm: 94,5%, độ chính xác:

82,4%. BN có biến thiên nồng độ trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 7,7 lần. 12-6EBV có khả năng dự báo tình trạng di căn ở mức khá ($0,6 < \text{AUC} < 0,7$), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngưỡng 41,0 copy/ml có độ nhạy 57,1%, độ đặc hiệu: 83,6%, giá trị dự báo âm 94,4%, độ chính xác: 80,9%. BN có biến thiên nồng độ trên ngưỡng có nguy cơ di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 6,8 lần. Như vậy, 6-postEBV là chỉ số có giá trị dự báo tình trạng di căn tốt nhất trong các biến đổi nồng độ EBV, với độ nhạy, độ đặc hiệu, và giá trị dự báo âm tương đối cao. Tuy nhiên, khả năng dự báo về nguy cơ di căn và không di căn ở mức thấp, cần thận trọng khi sử dụng trong thực hành lâm sàng. 12-postEBV và 12-6EBV có giá trị dự báo ở mức trung bình và không đạt ý nghĩa thống kê, nhưng các ngưỡng xác định cho thấy khả năng hỗ trợ trong việc phân nhóm nguy cơ di căn. Biến đổi nồng độ cf DNA – EBV tại các thời điểm khác nhau cung cấp thêm thông tin hữu ích để đánh giá tiên lượng, đặc biệt khi kết hợp với các yếu tố lâm sàng và hình ảnh học. Ứng dụng các chỉ số EBV này vào theo dõi sau điều trị có thể giúp nhận diện sớm nhóm BN có nguy cơ cao, từ đó tối ưu hóa chiến lược điều trị và theo dõi.

Tuy nhiên, cần có nghiên cứu trên số lượng lớn hơn để đưa ra được kết luận. Nghiên cứu của Prayongrat A. (2017), phân tích biến thiên của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước – giữa/ sau điều trị, giữa – sau điều trị cho kết quả phần lớn BN không phát hiện được EBV sau điều trị, BN phát hiện tồn tại của EBV giữa trước - giữa - sau tử vong ở 6,4 tháng, sự biến thiên nồng độ sau điều trị có nguy cơ tiến triển bệnh, ngưỡng xác định được là 13.300 copy/ml [43]. Tác giả Li W. (2021), đánh giá nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở 4 thời điểm khác nhau đưa ra khuyến cáo, phát hiện EBV ở trên 2 thời điểm sau điều trị có tiên lượng xấu và sự biến thiên nồng độ bốn thời điểm có giá trị hơn bất kỳ thời điểm đơn lẻ nào để dự đoán tiến triển của bệnh, di căn xa, tái phát tại chỗ và tử vong [6].

4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tiến triển bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi xét phân bố nồng độ theo các mốc đã xác định với tình trạng tái phát và hoặc di căn cho kết quả preEBV chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm >4000 copy/ml. Và BN có nồng độ preEBV ở nhóm tái phát và hoặc di căn cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả này của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trước đó, nồng độ preEBV có mối liên quan với giai đoạn bệnh, thể tích khối u, đáp ứng điều trị và tiến triển của bệnh [6], [17], [48]. Năm 2019, nghiên cứu của nhóm tác giả Qu H. khẳng định nồng độ DNA – EBV huyết tương trước điều trị có 2 ngưỡng giá trị được các tác giả đưa ra nhiều nhất là 1500 copy/ml và 4000 copy/ml. Những BN trên mức này có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn các BN nhóm còn lại và giá trị nồng độ EBV có thể giúp thầy thuốc quyết định điều trị thêm sau XT là cần thiết hay không [17]. Nghiên cứu khác năm 2016 của Peng H. và cộng sự, đánh giá nồng độ DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị cho kết quả trung vị preEBV ở nhóm tái phát là 2440 copy/ml (60-14700 copy/ml), di căn 2130 copy/ml (40-13830 copy/ml). Tác giả khuyến cáo rằng DNA – EBV huyết tương là yếu tố quan trọng để dự báo tiến triển của UTMH được điều trị bằng IMRT [31]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này chỉ đánh giá nồng độ tại hai thời điểm preEBV và postEBV nên chưa đưa ra được khuyến cáo về giá trị có thể ứng dụng trong thực tế lâm sàng. Các nghiên cứu khác đánh giá nồng độ DNA – EBV huyết tương ở nhiều thời điểm dài hơn sau điều trị cho thấy kết quả giá trị nồng độ sau điều trị có giá trị trong dự báo tiến triển bệnh cao hơn nồng độ trước điều trị [43], [151]. Năm 2021, tác giả Li W. khi phân tích kết quả nồng độ tại 4 thời điểm trước điều trị, sau điều trị 3, 12, 24, 36 tháng cho kết quả BN nồng độ preEBV ≥ 1500 copy/ml có nguy cơ tiến triển cao hơn và thời gian ST kém hơn nhóm còn lại. BN có nồng độ DNA – EBV sau điều trị > 0 copy/ml ở 3 thời điểm sau điều trị (3, 12 và 24 tháng) có

thời gian ST và nguy cơ tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê [6]. Đồng thời, các nhóm tác giả He S. S. (2013) và Li W. (2021) cũng phân tích sự biến đổi của nồng độ DNA – EBV huyết tương giữa các thời điểm với tình trạng tái phát và di căn. Kết quả cho thấy sự thay đổi nồng độ là yếu tố dự báo độc lập cho tiến triển của bệnh UTVMH [6], [138]. Trong nước chúng tôi mới chỉ ghi nhận các nghiên cứu đánh giá về mối quan hệ của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với giai đoạn bệnh, thể tích u và đáp ứng điều trị [60], [88]. Các thầy thuốc và nhà ung thư học đều công nhận giá của nồng độ DNA – EBV huyết tương trong dự báo tiến triển của bệnh UTVMH và sử dụng giá trị này theo kinh nghiệm và dựa vào số liệu thể giới.

➤ ***Giá trị dự báo của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tiến triển bệnh***

Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số cf DNA – EBV huyết tương tại các thời điểm khác nhau có giá trị trong dự báo tình trạng tiến triển BN sau điều trị, với các ngưỡng cụ thể như sau: EBV6 có giá trị dự báo tốt ($AUC = 0,8-0,9$) và ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,005$). Điều này cho thấy EBV6 là một chỉ số hữu ích để dự báo tình trạng tiến triển bệnh sau điều trị, với độ nhạy và độ đặc hiệu đáng kể. EBV12 mức độ dự báo khá tốt ($AUC = 0,7-0,8$) và cũng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$). EBV12 giúp tăng cường độ tin cậy trong dự báo tình trạng bệnh. preEBV dù có giá trị dự báo ở mức khá ($AUC = 0,6-0,7$), nhưng không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể do sự biến thiên lớn trong mức độ virus trước điều trị hoặc các yếu tố khác ảnh hưởng đến tình trạng bệnh. BN có preEBV $\geq 3695,0$ copy/ml và postEBV $\geq 271,5$ copy/ml có độ chính xác dự báo lần lượt là 53,0% và 72,6%, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy preEBV và postEBV có thể không đủ mạnh để độc lập dự báo tiến triển bệnh. Ngược lại, EBV6 $\geq 1,5$ copy/ml và EBV12 $\geq 9,0$ copy/ml cho thấy khả năng dự báo tốt hơn với độ chính xác $>75\%$, độ nhạy và độ đặc hiệu khoảng 80%, giá trị dự báo âm $>90\%$, cho thấy khả năng loại trừ tiến triển

bệnh khá cao khi kết quả âm tính. Về khả năng dự báo tiến triển bệnh và tỷ lệ nguy cơ nhóm EBV6 $\geq 1,5$ copy/ml BN có khả năng tiến triển bệnh cao hơn 13,846 lần so với nhóm còn lại. Với nhóm EBV12 $\geq 9,0$ copy/ml BN có khả năng tiến triển bệnh cao hơn 13,6 lần so với nhóm còn lại.

Những tỷ lệ nguy cơ này khẳng định vai trò quan trọng của EBV6 và EBV12 trong dự báo tiến triển bệnh. EBV6 và EBV12 có giá trị cao trong dự báo tiến triển bệnh, đặc biệt với độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự báo âm cao. Các chỉ số này có thể hỗ trợ bác sĩ trong việc đánh giá nguy cơ tái phát và đưa ra kế hoạch điều trị phù hợp. preEBV và postEBV, dù có giá trị nhất định, cần được sử dụng phối hợp với các chỉ số khác để tăng cường độ chính xác trong dự báo.

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 Li W. và cộng sự (2021) nhấn mạnh sự thay đổi nồng độ của nồng DNA – EBV huyết tương ở các mốc sau điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống còn của UTMH [6]. 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 XT [48], [50]. Như vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đã đưa ra được cụ thể giá trị của nồng độ cfDNA – EBV 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.

➤ ***Giá trị dự báo của biến thiên nồng độ cfDNA – EBV huyết tương trước điều trị và sau điều trị với tình trạng tái tiến triển bệnh***

Kết quả nghiên cứu đã đánh giá giá trị dự báo tình trạng tái phát, di căn của các chỉ số EBV tại các thời điểm khác nhau. pre-postEBV có khả năng dự báo tái phát, di căn ở mức khá, nhưng không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy pre-postEBV có giá trị hạn chế trong việc dự báo độc lập và

cần kết hợp với các chỉ số khác để tăng độ chính xác. 6-postEBV có khả năng dự báo tốt và có ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,001$). Đây là một chỉ số quan trọng, phản ánh rõ ràng sự liên quan giữa mức độ giảm EBV và nguy cơ tái phát, di căn sau điều trị. 12-postEBV có khả năng dự báo tái phát, di căn ở mức khá và đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy giá trị của 12-postEBV trong việc theo dõi BN ở giai đoạn dài hơn sau điều trị. 12-6EBV không có ý nghĩa dự báo tình trạng tái phát, di căn ($p > 0,05$). Điều này cho thấy sự chênh lệch giữa các thời điểm 6 và 12 tuần không đủ mạnh để làm chỉ số dự báo độc lập. pre-postEBV ngưỡng 2702,5 copy/ml có độ nhạy: 69,6%, độ đặc hiệu: 57,4%, độ chính xác: 60,71%. Giá trị dự báo âm cao (83,8%) cho thấy khả năng loại trừ tái phát, di căn khi kết quả âm tính. BN trên ngưỡng có nguy cơ tái phát, di căn cao hơn 3,077 lần so với nhóm dưới ngưỡng. Tuy nhiên, hiệu quả chẩn đoán chưa cao, cần thận trọng khi áp dụng chỉ số này trong lâm sàng. 6-postEBV ngưỡng 12,5 copy/ml chẩn đoán tiến triển bệnh có độ nhạy là 73,7%, độ đặc hiệu là 83,6%, độ chính xác là 81,25%. Giá trị dự báo âm rất cao (91,1%), cho thấy khả năng loại trừ tái phát, di căn tốt khi kết quả âm tính. BN trên ngưỡng có nguy cơ tái phát, di căn cao hơn 14,3 lần so với nhóm dưới ngưỡng. Đây là chỉ số mạnh nhất trong dự báo tái phát, di căn, có thể ứng dụng trong thực hành lâm sàng. 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml trong chẩn đoán tiến triển có độ nhạy là 61,5%, độ đặc hiệu là 82,0%, độ chính xác là 78,4%. Giá trị dự báo âm cao (90,9%), giúp giảm thiểu nguy cơ bỏ sót trường hợp tái phát, di căn. BN trên ngưỡng có nguy cơ tái phát, di căn cao hơn 7,2 lần so với nhóm dưới ngưỡng. Chỉ số này hữu ích trong theo dõi lâu dài, đặc biệt với những BN đã điều trị ổn định. 12-6EBV ngưỡng 9,0 copy/ml, chẩn đoán tiến triển bệnh có độ nhạy 53,8%, độ đặc hiệu 82,0%, độ chính xác 70,0%. Giá trị dự báo âm (89,9%) tương đối cao, nhưng độ nhạy thấp hạn chế khả năng phát hiện sớm. BN trên ngưỡng có nguy cơ tái phát, di căn cao hơn 5,3 lần so với nhóm dưới ngưỡng. Chỉ số này có giá trị bổ sung nhưng không phải là chỉ số

chính trong dự báo. Như vậy, 6-postEBV và 12-postEBV là hai chỉ số có giá trị cao nhất trong dự báo tái phát, di căn, với độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự báo âm cao. Đặc biệt, 6-postEBV với ngưỡng 12,5 copy/ml là chỉ số mạnh nhất, phù hợp để phát hiện sớm nguy cơ tái phát, di căn. pre-postEBV và 12-6EBV có giá trị hạn chế hơn, cần được sử dụng kết hợp với các chỉ số khác để tăng hiệu quả chẩn đoán.

Các nghiên cứu khác chưa phân tích cụ thể về giá trị biến thiên trong dự báo tái phát, di căn của nồng độ DNA – EBV huyết tương, chủ yếu các tác giả mô tả về tỷ lệ và phân tích cùng với các yếu tố ST [6], [43], [138]. Tuy nhiên, các tác giả đều hướng tới kết luận sự hiện diện của DNA – EBV trong huyết tương là tiên lượng xấu, báo hiệu bệnh tiến triển.

Như vậy, phân tích nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát và hoặc di căn chúng tôi có các giá trị nồng độ EBV6 (12,5 copy/ml và 1,5 copy/ml), EBV12 (9,0 copy/ml và 42,5 copy/ml). Biến thiên nồng độ 6-postEBV (ngưỡng 43,0 copy/ml, 12,5 copy/ml và 42,5 copy/ml), 12-postEBV (ngưỡng 9 copy/ml), có ý nghĩa thống kê trong dự báo tái phát và hoặc di căn. Trong đó giá trị tốt nhất thuộc về các giá trị của cf DNA-EBV huyết tương sau khi đánh giá đáp ứng điều trị HXT sau 6 tháng (EBV6, 6-postEBV) tiếp theo là 12 tháng (EBV12). Chúng tôi thấy rằng, các chỉ số có độ nhạy và độ đặc hiệu chưa đạt mức lý tưởng, cần thêm các nghiên cứu để xác định ngưỡng tối ưu và cải thiện hiệu quả chẩn đoán. Đây cũng là nhược điểm của đề tài này. Trong khuôn khổ thời gian thực hiện đề tài, với nguồn nhân lực, vật lực được phê duyệt, các kết quả thu được tuy chưa lý tưởng nhưng đã mang lại đánh giá cho thực hành lâm sàng và tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Chúng tôi mong rằng trong tương lai, hướng nghiên cứu này sẽ tiếp tục được tiến hành mang lại những kết quả tối ưu hơn.

Để đánh giá ý nghĩa của các ngưỡng giá trị này chúng tôi sẽ phân tích mối quan hệ với thời gian ST. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ theo dõi 18-

26 tháng, vì vậy chúng tôi chỉ phân tích giá trị ngưỡng với thời gian ST toàn bộ và ST không bệnh.

4.3.4. Giá trị tiên lượng thời gian ST của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

Trong các nghiên cứu trước, các tác giả kết luận tuổi mắc 45, thể tích khối u trung bình mức 30cm^3 là yếu tố ảnh hưởng tới thời gian ST của UTMH [6], [148], [161]. Giai đoạn bệnh, giới tính cũng là các yếu tố có ảnh hưởng tới thời gian ST của bệnh [6], [42], [148]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi mắc bệnh trung bình là 46,29 tuổi, giai đoạn IVA chiếm 53,6% cao hơn giai đoạn III là 46,4%. Phân tích vai trò của các mốc trên trong dự báo ST đều cho giá trị $p < 0,25$, không có chỉ số nào có tương quan quá mạnh với ST và nghiên cứu có 84BN. Vì vậy, chúng tôi cũng sử dụng độ tuổi mắc 45 tuổi, thể tích khối u mức 30 cm^3 , giai đoạn III với IVA, giới nam với nữ, ngưỡng nồng độ cf DNA-EBV huyết tương để đưa vào mô hình phân tích đa biến khảo sát các yếu tố tiên lượng dự báo thời gian ST.

Hiện nay, chưa có xét nghiệm đặc hiệu nào được đánh giá toàn diện và công nhận đưa vào thực hành lâm sàng để dự báo tình trạng tái phát, di căn sau điều trị cũng như tiên lượng về thời gian ST cho BN. Trên thế giới, các tác giả nghiên cứu cho thấy nồng độ cf DNA – EBV huyết tương là một yếu tố có giá trị tiên lượng cho thời gian ST trên BN UTMH sau điều trị [6], [42], [148]. Tuy nhiên, các giá trị khuyến cáo còn khác nhau, chưa được đồng thuận. Trong nước, các tác giả nghiên cứu về cf DNA – EBV huyết tương mới chỉ tập trung vào mô tả mối liên quan với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị, chưa có công trình nghiên cứu nào đưa ra giá trị ngưỡng tiên lượng ST của nồng độ này.

Các nghiên cứu trước trên thế giới cho thấy sự tăng lại của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương có giá trị dự báo tái phát, di căn và có ý nghĩa trong tiên lượng thời gian ST [6]. Phân tích khả năng tiên lượng ST của các giá trị nồng độ EBV6 (12,5 copy/ml và 1,5 copy/ml), EBV12 (9,0 copy/ml và 42,5 copy/ml) cho tỷ

lệ ST không bệnh và toàn ở nhóm dưới ngưỡng cao hơn so với nhóm trên ngưỡng ($p < 0,05$). Tỷ lệ ước tính 24 tháng cho ST không bệnh và toàn bộ ở nhóm dưới ngưỡng đều cao hơn nhóm trên ngưỡng. Kết quả này của chúng tôi tương tự với các tác giả khác trên thế giới, các tác giả đều khẳng định thời gian ST của BN dưới ngưỡng tốt hơn nhóm trên ngưỡng [6], [43], [44].

Chúng tôi lấy các giá trị nồng độ (12,5 copy/ml và 1,5 copy/ml), EBV12 (9,0 copy/ml và 42,5 copy/ml) để phân tích thời gian ST, và phân tích trong mô hình đa biến để xác định yếu tố có giá trị dự báo ST tốt nhất. Kết quả cho thấy, tất cả các ngưỡng nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trên đều có giá trị trong tiên lượng thời gian ST của BN ($p < 0,05$). Tỷ lệ ước lượng 2 năm ST không bệnh và 3 năm ST toàn bộ ở nhóm nhóm dưới ngưỡng đều cao hơn nhóm trên ngưỡng. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của các tác giả khác [6]. Kết quả của Phạm Lâm Sơn (2023), lượng DNA – EBV huyết tương có xu hướng dự báo ST toàn bộ, ST toàn bộ 3 năm ở ngưỡng 100 copy/ml, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự khác nhau này do số lượng BN của tác giả ít hơn chúng tôi và tác giả chỉ lấy mẫu ở thời điểm trước điều trị [51]. Như vậy, việc lấy mẫu ở nhiều thời điểm đã cho một cái nhìn toàn diện, tổng quan trong xác định yếu tố tiên lượng cho thời gian ST. Khắc phục nhược điểm của các tác giả khác khi chỉ tập trung vào các thời điểm trước, giữa, ngay sau XT [18], [42]. Các ngưỡng EBV6 (12,5 copy/ml và 1,5 copy/ml), EBV12 (9,0 copy/ml và 42,5 copy/ml) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST toàn bộ và ST không bệnh ($p < 0,05$), trong đó khả năng tiên lượng tốt nhất của EBV6 ngưỡng 44,0 copy/ml tiếp theo là EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml. Các tác giả trước, nồng độ cf DNA – EBV huyết tương sau giá trị có tiên lượng thời gian ST tốt hơn thời điểm trước và giữa điều trị. Tuy nhiên, các tác giả này chỉ đánh giá nồng độ ngay sau điều trị [6], [17], [42]. Kết quả của các tác giả còn chưa thống nhất. Tác giả Liu M. Z. (2019), phân tích đa biến tiên lượng ST gồm tuổi mức 45, giới, giai đoạn u tái phát và DNA – EBV huyết tương cho kết quả nồng độ preEBV không có ý nghĩa tiên

lượng ST toàn bộ với $p > 0,05$, $HR = 1,20$ (0,92-1,57) [44]. Sự khác nhau này có thể do ngưỡng xác định khác nhau và tác giả phân tích với giai đoạn u tái phát. Nghiên cứu của Li W. (2021) cho kết quả khi phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng thời gian ST thì chỉ có biến đổi nồng độ DNA – EBV huyết tương có ý nghĩa [6]. Theo He S. S. (2018), BN có nồng độ trên ngưỡng của nồng độ DNA – EBV huyết tương trước, giữa, sau điều trị và 3 tháng sau điều trị đều có thời gian ST toàn bộ, ST không di căn và ST không tiến triển thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm dưới ngưỡng. Những BN có postEBV dương tính có giá trị tiên lượng độc lập thời gian ST toàn bộ ($HR\ 2,419$; 95% CI 1,297–4,51, $p = 0,03$) và ST không di căn ($HR\ 2,45$; 95% CI 1,243–4,828, $P = 0,04$), nhưng không có ý nghĩa tiên lượng độc lập cho thời gian ST không bệnh ($p = 0,17$) [138]. Tác giả Prayongrat (2017), cho thấy giai đoạn T và DNA – EBV huyết tương dương tính ở bất cứ thời điểm nào là các yếu tố tiên lượng quan trọng trong dự báo di căn và thời gian ST không di căn trong phân tích đơn biến. Giai đoạn T tiến triển (T3–4) là yếu tố tiên lượng tệ hơn đối với di căn xa và ST không bệnh. DNA – EBV huyết tương sau IMRT dương tính là yếu tố dự báo quan trọng đối với di căn xa, ST không bệnh và ST toàn bộ (giá trị $p < 0,001$) [43]. Sự khác nhau xuất phát do chúng tôi nghiên cứu đồng nhất trên các đối tượng của giai đoạn tiến triển.

Như vậy, phân tầng nguy cơ tái phát, BN có nồng độ DNA – EBV trên ngưỡng tại các mốc thời gian (EBV6, EBV12) cần được theo dõi sát sao hơn, vì nguy cơ tái phát và tỷ lệ ST không bệnh thấp hơn đáng kể. Cần tập trung theo dõi nồng độ DNA – EBV tại các mốc 6 tháng và 12 tháng sau điều trị để phát hiện sớm nguy cơ tái phát. Đối với BN có nồng độ EBV trên ngưỡng, cần xem xét các biện pháp can thiệp bổ sung hoặc thay đổi phác đồ theo dõi. EBV6 là ngưỡng có giá trị dự báo mạnh nhất, với tỷ lệ ST không bệnh cao ở nhóm dưới ngưỡng và rõ rệt giữa các nhóm. EBV12 cũng có ý nghĩa dự báo tốt, hỗ trợ đánh giá nguy cơ tái phát trong giai đoạn đầu và dài hạn. Kết hợp theo dõi

định kỳ nồng độ DNA – EBV với các yếu tố lâm sàng khác là chìa khóa để cải thiện tiên lượng và quản lý BN UTVMH. Việc đánh giá nồng độ cf DNA-EBV huyết tương đa thời điểm sau điều trị giúp hỗ trợ trực tiếp nâng cao khả năng theo dõi tiên lượng cho BN.

4.3.5. Giá trị tiên lượng thời gian ST của biến thiên nồng độ cf DNA – EBV huyết tương

Kết quả cho thấy rằng các yếu tố như giai đoạn bệnh, tuổi, giới và thể tích khối u không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) trong việc dự đoán thời gian ST không bệnh. Điều này có thể được giải thích bởi chúng tôi chọn các BN đáp ứng điều trị hoàn toàn vào nghiên cứu đã giảm tối đa các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phân tích DNA-EBV. Ngoài ra, các yếu tố này thường không phản ánh chính xác động thái sinh học của khối u, đặc biệt là nguy cơ tái phát hoặc di căn, trong khi cf DNA – EBV phản ánh trực tiếp hơn về hoạt động của khối u liên quan đến EBV.

Các nghiên cứu trước trên thế giới cho thấy sự tăng lại của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương có giá trị dự báo tái phát, di căn và có ý nghĩa trong tiên lượng thời gian ST [6]. Các chỉ số liên quan đến cf DNA – EBV bao gồm 6-postEBV, 12-postEBV đã được xác định là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh ($p < 0,05$). Đặc biệt 6-postEBV ngưỡng 12,5 copy/ml và 43,0 copy/ml có khả năng tiên lượng tốt hơn 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml. Điều này cho thấy nồng độ cf DNA – EBV tại thời điểm 6 tháng sau điều trị có thể phản ánh nguy cơ tái phát hoặc di căn sớm. Ngưỡng 12,5 copy/ml và 43,0 copy/ml có thể được sử dụng làm tiêu chuẩn để phân tầng tiên lượng ST, hỗ trợ giám sát chặt chẽ hơn ở những BN có nồng độ cao hơn ngưỡng này. 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml cũng có ý nghĩa tiên lượng cao với HR=6,0 (95% CI = 1,7-20,9, $p < 0,001$). Nồng độ cf DNA – EBV sau 12 tháng cung cấp thông tin về nguy cơ tái phát muộn, cho thấy rằng việc giám sát dài hạn là cần thiết ở các BN UTVMH giai đoạn tiến triển. Việc đo lường định kỳ cf DNA – EBV có thể

giúp phát hiện sớm tái phát hoặc di căn, từ đó can thiệp kịp thời và nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tử vong và kéo dài thời gian ST. Những BN có nồng độ cf DNA – EBV cao hơn ngưỡng được khuyến cáo cần được theo dõi chặt chẽ hơn bằng các phương pháp chẩn đoán bổ sung (MRI, CLVT, PET/CT,) và có thể cân nhắc các phác đồ điều trị hỗ trợ.

Ý nghĩa của các ngưỡng cf DNA – EBV trong tiên lượng sống toàn bộ, 6-postEBV ngưỡng 12,5 copy/ml và 43,0 copy/ml, tỷ lệ ST toàn bộ 36 tháng ở nhóm <43,0 copy/ml là 88,9%, trong khi nhóm $\geq 43,0$ copy/ml chỉ đạt 29,4%. Sự chênh lệch lớn này nhấn mạnh rằng nồng độ cf DNA – EBV tại 6 tháng sau điều trị có giá trị tiên lượng mạnh mẽ. Đây là thời điểm quan trọng để đánh giá nguy cơ tái phát hoặc di căn sớm, giúp phân tầng BN thành các nhóm nguy cơ khác nhau. 12-postEBV ngưỡng 9,0 copy/ml, nhóm <9,0 copy/ml có tỷ lệ OS 36 tháng là 90,1%, so với 57,9% ở nhóm $\geq 9,0$ copy/ml. Điều này cho thấy việc tiếp tục theo dõi nồng độ cf DNA – EBV tại thời điểm 12 tháng giúp phát hiện nguy cơ tái phát muộn, góp phần vào quản lý BN dài hạn. Kết quả nghiên cứu khẳng định rằng nồng độ cf DNA – EBV thấp hơn ngưỡng tại các thời điểm được xác định có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ sống toàn bộ cao hơn. Điều này phù hợp với cơ chế sinh học của UTMH, trong đó cf DNA – EBV phản ánh mức độ hoạt động của EBV và gánh nặng khối u. Nhóm BN có cf DNA – EBV cao hơn ngưỡng thường có nguy cơ tái phát hoặc di căn cao hơn, dẫn đến tỷ lệ sống thấp hơn. Phân tầng nguy cơ các ngưỡng cf DNA – EBV được xác định (đặc biệt là 6-postEBV và 12-postEBV) có thể được sử dụng để phân tầng BN thành các nhóm nguy cơ cao và thấp. Điều này giúp cá nhân hóa chiến lược theo dõi và điều trị. Nhóm nguy cơ thấp (cf DNA – EBV dưới ngưỡng) theo dõi định kỳ thông thường. Nhóm nguy cơ cao (cf DNA – EBV trên ngưỡng) cần theo dõi chặt chẽ hơn bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hoặc xét nghiệm bổ sung. Có thể cân nhắc điều trị hỗ trợ sớm để ngăn ngừa tái phát. Định hướng quản lý dài hạn, việc đo lường cf DNA – EBV tại các thời điểm

sau điều trị không chỉ giúp đánh giá hiệu quả điều trị mà còn hỗ trợ phát hiện sớm các biến cố liên quan đến bệnh.

Kết quả này của chúng tôi tương tự với các tác giả khác trên thế giới, các tác giả đều khẳng định thời gian ST của BN dưới ngưỡng tốt hơn nhóm trên ngưỡng [43], [138]. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của các tác giả khác [6]. Tác giả Liu M. Z. (2019), phân tích đa biến tiên lượng ST gồm tuổi mức 45, giới, giai đoạn u tái phát và DNA – EBV huyết tương cho kết quả nồng độ preEBV không có ý nghĩa tiên lượng ST toàn bộ với $p > 0,05$, HR = 1,20 (0,92-1,57) [44]. Tác giả, Prayongrat A. (2017) có phân tích biến thiên nồng độ với tình trạng tiến triển của bệnh nhưng trong phân tích đa về ST biến tác giả chỉ phân tích về nồng độ ngưỡng ở các thời điểm xác định [43]. Các tác giả khác cũng tương tự, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào phân tích ý nghĩa tiên lượng ST của biến thiên nồng độ DNA – EBV huyết tương [6], [21], [138]. Đây là một điểm khác trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích đánh giá toàn diện về giá trị của nồng độ DNA – EBV huyết tương.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế như sau thời gian theo dõi chưa đủ dài để đánh giá 3 năm ST không bệnh và 5 năm ST toàn bộ.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 84 BN UTVMH thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA từ 8/2021 – 8/2024 chúng tôi rút ra các kết luận:

1. Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị

- Nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị giảm rõ rệt từ trung bình preEBV 2702,5 copy/ml xuống trung vị đều là 0 copy/ml ở các thời điểm sau điều trị (postEBV, EBV6, EBV12) ($p < 0,001$).

- Phần lớn BN sau điều trị có nồng độ cf DNA-EBV huyết tương ở mức 0 copy/ml, tuy nhiên vẫn còn các BN có nồng độ > 4000 copy/ml chiếm 1,2% của postEBV, 3,7% của EBV6 và 2,7% của EBV12.

2. Mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn

Nồng độ cf DNA-EBV huyết tương sau điều trị có ý nghĩa dự báo tình trạng tái phát, di căn, giá trị cao nhất ở thời điểm sau đánh giá đáp ứng điều trị 6 tháng (EBV6, 6-postEBV) sau đó là thời điểm sau 12 tháng (EBV12):

- Dự báo tái phát: EBV6 ngưỡng 44,0 copy/ml, EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml, 6-postEBV ngưỡng 43,0 copy/ml ($p \leq 0,005$), nhóm trên ngưỡng có giá trị dự báo tái phát cao hơn nhóm dưới ngưỡng đều là 33,6 lần.

- Dự báo di căn: EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml, EBV12 ngưỡng 42,5 copy/ml, 6-postEBV ngưỡng 24,5 copy/ml ($p < 0,05$), nhóm trên ngưỡng có giá trị dự báo di căn cao hơn nhóm dưới ngưỡng 14,8 lần và 18,0 lần.

- Dự báo tiến triển bệnh: EBV6 ngưỡng 1,5 copy/ml, EBV12 ngưỡng 9,0 copy/ml, 6-postEBV ngưỡng 24,5 copy/ml ($p < 0,001$), nhóm trên ngưỡng có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn nhóm dưới ngưỡng là 13,8 lần và 14,3 lần.

Các ngưỡng nồng độ xác định được đều là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian ST không bệnh và ST toàn bộ ($p < 0,05$). Nhóm trên ngưỡng đều có thời gian ST không bệnh và ST toàn bộ ngắn hơn nhóm dưới ngưỡng.

KIẾN NGHỊ

1. Cần triển khai xét nghiệm định lượng cf DNA-EBV huyết tương định kỳ mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu sau điều trị cho các BN UTVMH thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA nhằm phát hiện sớm tình trạng tái phát, di căn cho BN.
2. BN UTVMH thể không biệt hóa giai đoạn III – IVA có nồng độ cf DNA – EBV huyết tương dương tính sau HXT 6 tháng cần được thực hiện đánh giá chuyên sâu để phát hiện tái phát, di căn.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. **Đỗ Lan Hương, Nghiêm Đức Thuận, Nguyễn Văn Ba** (2024). “Đánh giá mối liên quan của nồng độ cf DNA – EBV huyết tương trước điều trị với đáp ứng điều trị sau hoá chất dẫn đường của ung thư biểu mô vòm mũi họng giai đoạn III – IVa”. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 49(2), tr 457-467.
2. **Đỗ Lan Hương, Nghiêm Đức Thuận, Nguyễn Văn Ba, Quẩn Thành Nam, Nguyễn Phi Long, Nguyễn Văn Đăng, Nguyễn Đình Ứng, Đào Thùy Trang** (2025). “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”. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 188 (3), tr 31-39.
3. **Đỗ Lan Hương, Nghiêm Đức Thuận, Nguyễn Văn Ba, Quẩn Thành Nam, Nguyễn Phi Long, Nguyễn Văn Đăng, Nguyễn Đình Ứng, Đào Thùy Trang** (2025). “Giá trị tiên lượng của nồng độ cf EBV ADN huyết tương ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng”. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, số 3, tr 51-60.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN. Nasopharynx Fact Sheets (2022) <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations>.
2. Wong K. C. W., Hui E. P., Lo K. W., et al. (2021) Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*, 18(11): 679-695.
3. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. (2021) Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 32(4): 452-465.
4. Wang P., Dong F., Cai C., et al. (2021) Treatment outcomes of induction chemotherapy combined with intensity-modulated radiotherapy and adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in Southeast China. *Medicine (Baltimore)*, 100(33): e27023.
5. Fang L., Shi L., Wang W., et al. (2021) Which treatment is better than concurrent chemoradiotherapy about survival for stage III or IV locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An updated Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* Volume 278, pages 3633–3642.
6. Li W., Chen J., Liang B., et al. (2021) Long-term monitoring of dynamic changes in plasma EBV DNA for improved prognosis prediction of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*, 10(3): 883-894.
7. Poh S. S., Soong Y. L., Sommat K., et al (2021) Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current status and perspectives. *Cancer Commun (Lond)*; 41: 10.
8. Perri F., Della Vittoria Scarpato G., Caponigro F., et al. (2019) Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther*, 12: 1583-1591.

9. Lee A. W. M., Ng W. T., Chan J. Y. W., et al. (2019) Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 79: 101890.
10. Tung-Chieh J., Lai-Chu C. S., Chun-Ta L., et al. (2000) Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 54 (2000) 135–142.
11. Yongqiao H., Yang D., Zhou T., et al. (2021). *Epstein-Barr virus DNA loads in the peripheral blood cells predict the survival of locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma patients*, *Cancer Biol Med*, 1-31.
12. Chen-Fei W., Lin L., Yan-Ping M., et al. (2021) Liquid biopsy posttreatment surveillance in endemic nasopharyngeal carcinoma: a cost-effective strategy to integrate circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA. *BMC Medicine*, 19:193.
13. Stelow E. B., Wenig B. M. (2017) Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head Neck Pathol*, 11(1): 16-22.
14. Chen Yu-Pei, Chan Anthony T. C., Le Quynh-Thu, et al. (2019) Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, 394(10192): 64-80.
15. Network National Comprehension Cancer (2021) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Head and Neck Cancers. *Version 3.2021- April 27, 2021*. www.nccn.org/patients.
16. Chen W. J., Xu W. N., Wang H. Y., et al. (2021) Plasma Epstein-Barr virus DNA and risk of nasopharyngeal carcinoma in a prospective seropositive population. *BMC Cancer*, 21(1): 651.
17. Qu H., Huang Y., Zhao S., 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): 9-18.

18. Lai L., Chen X., Zhang C., et al. (2020) Pretreatment Plasma EBV-DNA Load Guides Induction Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*, 10: 610787.
19. Leung S.F., Chan K.C., Ma B. B. ,et. al. (2014) Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 25: 1204–8.
20. Lin J.C., Wang W.Y., Chen K.Y., et al. (2004) Quantification of plasma Epstein Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*, 350: 2461–70.
21. Su Z. Y., Siak P. Y., Leong C. O., et al. (2023) The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma. *Front Microbiol*, 14: 1116143, 1-17.
22. Hao P., Bin-Bin C., Xiao-Hui W., et al. (2021) Prognostic Value of Regression Rate of Plasma EBV DNA After Induction Chemotherapy for Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 11: 689593.
23. Học viện Quân y (2022) Ung thư vòm mũi họng. *Giáo trình Bệnh học Tai Mũi Họng, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân* 11.
24. Petersson F. (2015) Nasopharyngeal carcinoma: a review. *Semin Diagn Pathol*, 32(1): 54-73.
25. Allen Chan K. C., Lam W. K. Jacky, King A., et al. (2023) Plasma Epstein–Barr virus DNA and risk of future nasopharyngeal cancer. *NEJM Evidence* 2(7): EVIDoa220030.
26. Leung S. Zee B., Ma B.B., et al. (2006) Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 24(34), 5414–5418.

27. Lin J. C. Wang W. Y., Liang W. M., 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), 1342–1348.
28. Ji M. F., Huang Q. H., Yu X., et al. (2014) Evaluation of plasma Epstein-Barr virus DNA load to distinguish nasopharyngeal carcinoma patients from healthy high-risk populations in Southern China. *Cancer*, 120(9): 1353-60.
29. Tang L. Q., Chen Q. Y., Guo S. S., et al. (2014) The impact of plasma epstein–barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study. *British Journal of Cancer*, 111(6): 1102–1111..
30. Zhang J., Shu C., Song Y., et al. (2016) Epstein-Barr virus DNA level as a novel prognostic factor in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(40): e5130.
31. Peng H., Guo R., Chen L., et al. (2016) Prognostic Impact of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated using Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Sci Rep*, 6: 22000.
32. Trevisiol C., Gion M., Vaona A., et al. (2021) The appropriate use of circulating EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma: Comprehensive clinical practice guidelines evaluation. *Oral Oncol*, 114: 105128.
33. Tu C., Zeng Z., Qi P., et al. (2018) Identification of genomic alterations in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngeal carcinoma-derived Epstein-Barr virus by whole-genome sequencing. *Carcinogenesis*, 39(12): 1517-1528.

34. Diez-Fraile A., Ceulaer J., Derpoorter C., et al. (2020) Circulating Non-Coding RNAs in Head and Neck Cancer: Roles in Diagnosis, Prognosis, and Therapy Monitoring. *Cells*, 10(1).
35. Zou X., Zhu D., Zhang H., et al. (2020) MicroRNA expression profiling analysis in serum for nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Gene*, 727: 144243.
36. S. A. Baylis P. Wallace, E. McCulloch, H. G. M. Niesters, C. M. Nübling (2019) Standardization of Nucleic Acid Tests: the Approach of the World Health Organization. *Journal of Clinical Microbiology*, January 2019 Volume 57 Issue 1 e01056-18
37. Vo J. H., Nei W. L., Hu M., et al. (2016) Comparison of Circulating Tumour Cells and Circulating Cell-Free Epstein-Barr Virus DNA in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Radiotherapy. *Sci Rep*, 6(1): 13.
38. Vincent D. de Jager Patrizio Giacomini, Jennifer A. Fairley, Rodrigo A. Toledo, et al. (2025) Reporting of molecular test results from cell-free DNA analyses: expert consensus recommendations from the 2023 European Liquid Biopsy Society ctDNA Workshop. *The Lancet*, Vol 114 April: 15.
39. Chan A.T., Lo Y.M., Zee B., et al. (2002) Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1614–9.
40. Wang W.Y., Twu C.W., Chen H.H., et al. (2010) Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 16: 1016–24.
41. Chang K.P., Tsang N.M., Liao C.T., et al. (2012) Prognostic significance of 18F FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med*, 53: 21–8.

42. Wang W. Y., Twu C. W., Chen H. H., et al. (2013) Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer*, 119(5): 963-70.
43. Prayongrat A., Chakkabat C., Kannarunimit D., et al. (2017) Prevalence and significance of plasma Epstein-Barr Virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma. *J Radiat Res*, 58(4): 509-516.
44. Liu M. Z., Fang S. G., Huang W., et al. (2019) Clinical characteristics and prognostic value of pre-retreatment plasma epstein-barr virus DNA in locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*, 8(10): 4633-4643.
45. Nguyễn Đình Phúc (2006) *Nghiên cứu chẩn đoán lâm sàng và gen EBV trong ung thư vòm mũi họng*. Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học y Hà Nội.
46. Nghiêm Đức Thuận (2002) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hoạt tính gen virus Epstein-Barr trong ung thư vòm mũi họng*. Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện quân y.
47. Nguyễn Đình Phúc, Lê Thanh Hòa (2008) Virus Epstein Barr gây ung thư vòm mũi họng và một số phương pháp chẩn đoán. *Tạp chí Công nghệ sinh học* 6(1): 1-18.
48. Phạm Huy Tấn, Trần Huy Thịnh, Nguyễn Thị Thu Hiền, và cộng sự (2017) Sự thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng trước và sau điều trị. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 108(3): 104-110.
49. Đỗ Trâm Anh, Nghiêm Đức Thuận, Hồ Hữu Thọ (2020) Đánh giá nồng độ cf DNA-EBV trong huyết tương trước xạ trị và mối tương quan với các thể mô bệnh học và giai đoạn bệnh ung thư vòm mũi họng. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt nam* Volume (65-49), No3: 22-28.
50. Hồ Hữu Thọ, Triệu Thị Nguyệt, Đỗ Trâm Anh, và cộng sự (2018) Vai trò của dấu ấn DNA tự do của virus Epstein-Barr trong kiểm soát bệnh ung thư vòm mũi họng. *Tạp chí Y dược học lâm sàng* 108, Tập 13 - Số 6/2018: 6.

51. Phạm Lâm Sơn, Vũ Hồng Thắng, Bùi Quang Vinh (2022) 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*, Số 9 - 2022 10.
52. Nguyễn Văn Đăng, Phạm Văn Thắng (2024) 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. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 183 (10): 62-71.
53. Cao J. M. S., Lu J. J., Cooper J. S., Lee A. W. M. (2010) Nasopharyngeal Cancer_ Multidisciplinary Management. *Medical Radiology - Radiation Oncology*(Springer).
54. Murray P.G., Young L.S. (2001) Epstein-Barr virus infection: basis of malignancy and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*, 3(28), pp. 1-20.
55. Zhu Q. Y., Zhao G. X., Li Y., et al. (2021) Advances in pathogenesis and precision medicine for nasopharyngeal carcinoma. *MedComm*, 2(2): 175-206.
56. Perez C.A., Brady L.W. (2004) Nasopharyngeal cancer. *Principles and Practice of radiation oncology 4th Edition*. Lippincott-Raven, 897–939.
57. Bộ môn y học hạt nhân và ung thư Học viện quân y (2010) Ung thư học đại cương, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân.
58. Lê Văn Quảng (2020) Ung thư vòm mũi họng. *Ung thư đầu cổ*, Nhà xuất bản Y học: tr 190-212.
59. Trần Hùng (2024) *Đánh giá kết quả hóa xạ trị và chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng tại bệnh viện K*, Luận án Tiến sỹ, Đại học y Hà Nội.
60. 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 sỹ Y học, Đại học y Hà Nội.

61. Hoàng Đào Chinh (2022) *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều và hóa chất hỗ trợ trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học y Hà Nội.
62. Pierre B. (2013) Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology. *Advances in experimental Medicine and Biology*.
63. Cho K. S., Kang D. W., Kim H. J et al (2012) Differential diagnosis of primary nasopharyngeal lymphoma and nasopharyngeal carcinoma focusing on CT, MRI, and PET/CT. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 146(4), 574–578: 5.
64. Abdel Khalek Abdel Razek A., King A. (2012) MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 198(1): 11-8.
65. Lâm Đông Phong (2024) *Nghiên cứu chẩn đoán giai đoạn ung thư vòm họng trên chụp cộng hưởng từ*, Luận án Tiến sĩ, Đại học y Hà Nội.
66. King A. D., Vlantis A. C., Yuen T. W., et al. (2015) Detection of Nasopharyngeal Carcinoma by MR Imaging: Diagnostic Accuracy of MRI Compared with Endoscopy and Endoscopic Biopsy Based on Long-Term Follow-Up. *AJNR Am J Neuroradiol*, 36(12): 2380-5.
67. Roman B.R., Goldenberg D, Givi B. (2016) AHNS Series—Do you know your guidelines? Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors. *Head & Neck*, 38(2): 168–74.
68. Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Tuyền (2014) Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn I-II. *Y học thực hành*, 924 (7), 71-74.: 4.
69. Nguyễn Bá Đức (2007) Ung thư biểu mô mũi họng, Nhà xuất bản Y học, tr 11.
70. Hassan Haidar Aisha Larem, Abdulsalam Al-Qahtani (2021) Textbook of Clinical Otolaryngology. *Springer* (<https://doi.org/10.1007/978-3-030-54088-3>).

71. WHO (2017) WHO Classification of Head and Neck Tumours, chapter 2 Tumours of the nasopharynx *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 4 edition: 7.
72. Lin T. P., Yang C. Y., Liu K. J., et al. (2023) Immunohistochemical Stain-Aided Annotation Accelerates Machine Learning and Deep Learning Model Development in the Pathologic Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Diagnostics*, 13, 3685: 13.
73. Cho William C. (2007) Nasopharyngeal carcinoma: molecular biomarker discovery and progress. *Molecular Cancer*, 6:1 9.
74. Gajra Shreya S., Ryan W., Ajeet (2025). *Nasopharyngeal Cancer*.
75. American joint committee on cancer (2018) AJCC Cancer Staging Form Supplement.
76. National Comprehensive Cancer Network (2019) Head and neck cancer, version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Available at: <http://www.nccn.org>.
77. Bộ Y tế (2020) Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu (Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 04 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
78. Bùi Vinh Quang (2012) *Nghiên cứu điều trị ung thư vòm họng giai đoạn III, IV (M0) bằng phối hợp hóa - xạ trị gia tốc 3 chiều theo hình dạng khối u*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học y Hà Nội.
79. Gregory M. M., Videtic Neil M. Woody (2015) Handbook of Treatment Planning in Radiation Oncology. *Demos Medical Publishing*, ISBN: 9781620700358, e-book ISBN: 9781617051975 Second Edition.
80. Lê Chính Đại (2007) *Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa-xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (Mo)*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học y Hà Nội.

81. Eric K. Hansen Mack Roach (2010) *Oncology Handbook of Evidence Based Radiation Oncology. 2nd Edition.*
82. Kong F. F., Ni M. S., Zhai R. P., et al. (2022) Local control and failure patterns after intensity modulated radiotherapy with reduced target volume delineation after induction chemotherapy for patients with T4 nasopharyngeal carcinoma, *Translational Oncology* 16: 101324.
83. Brady S. E. Combs L. W., Lu J. J. (2015) Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Medical Radiology, Radiation Oncology*, Springer, ISSN 0942-5373, ISBN 978-3-319-05725-5 ISBN 978-3-319-05726-2 (eBook), DOI 10.1007/978-3-319-05726-2.
84. Phạm Tiến Chung (2018) *Nghiên cứu phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn N2,3 M0 tại bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ Y học, Đại học y Hà Nội.
85. Ohno T., Thinh D. H., Kato S., et al. (2013) Radiotherapy concurrently with weekly cisplatin, followed by adjuvant chemotherapy, for N2-3 nasopharyngeal cancer: a multicenter trial of the Forum for Nuclear Cooperation in Asia. *J Radiat Res*, 54(3): 467-73.
86. Xu T., Tang J., Gu M., et al. (2013) Recurrent nasopharyngeal carcinoma: a clinical dilemma and challenge. *Curr Oncol*, 20(5): e406-19.
87. Xie P., Yang J. P., Cao Y., et al. (2017) Promoting tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma, NEDD8 serves as a potential theranostic target. *Cell Death and Disease* 8(6): e2834-e2834.
88. Phạm Lâm Sơn (2023) *Đánh giá kết quả điều trị phối hợp Cisplatin liều thấp và xạ trị điều biến liều bệnh Ung thư vòm họng giai đoạn IIB-III* Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học y Hà Nội.
89. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương (2023) *Kết quả sống thêm 10 năm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-*

IVB sau hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện K. *Tạp chí y học Việt Nam*, Tập 528 - thán 7 - số 1 4-8.

90. Valentina Krstevska Igor Stojkovski and Beti Zafirova-Ivanovska (2012) Concurrent radiochemotherapy in locallyregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: analysis of treatment results and prognostic factors. *Radiation Oncology*: 7:78, <http://www.ro-journal.com/content/7/1/78>.
91. Trần Thị Kim Phượng, Nguyễn Đức Lợi, Lê Duy Sơn (2021) Tổng quan về hoá xạ trị kết hợp trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 168(08): 169 - 174.
92. Lell M., Baum U., Greess H., et al. (2000) Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol*, 33(3): 239-47.
93. Peng Z., Wang Y, Fan R., et al. (2022) Treatment of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Sequential Challenge. *Cancers*, 14, 4111: 2-18.
94. Wang W. H., Lin Y. C., Chen W. C., et al. (2011) Detection of Mucosal Recurrent Nasopharyngeal Carcinomas After Radiotherapy With Narrow-Band Imaging Endoscopy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 83, No. 4: 1213-1219.
95. Feng Y., Xia W., He G., et al. (2020) Accuracy Evaluation and Comparison of 14 Diagnostic Markers for Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 10.
96. Ng S. H., Liu H. M., Ko S. F., et al. (2002) Posttreatment imaging of the nasopharynx. *Eur J Radiol*, 44(2): 82-95.
97. Liu F. Y., Chang J. T., Wang H. M., et al. (2006) [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in

- endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol*, 24(4): 599-604.
98. Nishioka T., Shiga T., Shirato H., et al. (2002) Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53(4): 1051-7.
 99. Epstein M.A Achong B.G., Barr Y. M. (1964) Virus particles in cultured lymphoblast from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1(7335): 702-703.
 100. Cohen J.I. (2000) Epstein–Barr virus infection. *N Engl J Med*, 343(7):481-492.
 101. Jenson Alex Tselis and Hal B. (2006) Epstein–Barr virus. *Emerging Infectious Diseases*, www.cdc.gov/eid Vol. 12, No. 10.
 102. Dennis Lo Y. M., Lisa Y. S. Chan, Lo K. W., et al. (1999) Quantitative Analysis of Cell-free Epstein-Barr Virus DNA in Plasma of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer research* 59, 1188–1191, March 15.
 103. IARC (2012) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus. In: *Biological Agents*, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 100B. Lyon, France: IARC :255-296.
 104. Nguyen-Van Do (2007). *EBV gene variation and epigenetic alterations in asian nasopharyngeal carcinoma and potential clinical applications*, Institutionen för mikrobiologi, tumör-och cellbiologi/Department of
 105. Anh V. N. Q., Van Ba N., Anh D. T., et al. (2020) Validation of a Highly Sensitive qPCR Assay for the Detection of Plasma Cell-Free Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis. *Cancer Control*, 27(3): 1073274820944286.
 106. Huu Tho Ho, Nguyen Quynh Anh Vu, Tram Anh Do, et al. (2017) Establishment of ultrasensitive PCR assay targeting cell free EBV DNA

for early detection of nasopharyngeal carcinom. *life sciences | mediCine, BioteChnology*, Vol.59 Number 3 7.

107. Thuan L. D., Kha N. D., Minh N. T., et al. (2019) Novel Patterns of the Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA-1) V-Val Subtype in EBV-associated Nasopharyngeal Carcinoma from Vietnam. *Balkan J Med Genet*, 22(1): 61-68.
108. Walker John M. (2017) Epstein Barr Virus Methods and Protocols.
109. Taylor B.(2010) Epstein-Barr virus, Public Domain, Via Wikipedia Commons. https://www.researchgate.net/figure/Basic-structure-of-a-virus-Taylor-2019_fig2_340249925.
110. Young Paul G. Murray and Lawrence S. (2001) Epstein–Barr virus infection: basis of malignancy and potential for therapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine; Cambridge Vol. 3, Iss. 28, (Nov 2001): 1-20*.
111. Takada Kenzo (2001) Epstein-Barr Virus and Human Cancer.
112. Ferrari D. Codecà C., Bertuzzi C. et al (2012) Role of plasma EBV DNA levels in predicting recurrence of nasopharyngeal carcinoma in a western population. *BMC Cancer*, 12, 208.
113. Hess R. D. (2004) Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol*, 42(8): 3381-7.
114. Tan Geok W. (2021) Epstein-Barr virus-associated malignancies.
115. Tsao S. W., Tsang C. M., Lo K. W. (2017) Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 372(1732).
116. Trịnh Thị Hồng Cửa, Trần Ngọc Dung, Tạ Văn Tờ, Phan Thị Phi Phi (2019) Tần suất và đột biến gen LMP1 của virus Epstein-Barr ở mẫu sinh thiết vòm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, 55: 66-71.

117. Houali K., Wang X., Shimizu Y., et al. (2007) A new diagnostic marker for secreted Epstein-Barr virus encoded LMP1 and BARF1 oncoproteins in the serum and saliva of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 13(17): 4993-5000.
118. Zhou Xiaoying, Xiao Xue, Chen Fu, et al. (2014) Epstein–Barr Virus and Nasopharyngeal Carcinoma: 193-211.
119. Sinha S., Dickey B. L., Coghill A. E. (2022) Utility of Epstein-Barr virus (EBV) antibodies as screening markers for nasopharyngeal carcinoma: a narrative review. *Ann Nasopharynx Cancer*, 6.
120. Nguyễn Thị Kim Huệ, Tạ Thành Văn, Phạm Huy Tấn và cộng sự (2020) Khảo sát nồng độ kháng thể IGA-VCA, IGA-EA trong huyết thanh bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng, *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 133 (9): 99-107.
121. Mohan Sivanesan Vijaya (2020) *Non-Invasive Tests for the Detection of Nasopharyngeal Carcinoma*, University of Malaya.
122. Tan R., Phua S. K. A., Soong Y. L., et al. (2020) Clinical utility of Epstein-Barr virus DNA and other liquid biopsy markers in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun (Lond)*, 40(11): 564-585.
123. Anthony T. C. Chan, Edwin P. Hui, Roger K. C. Ngan, et al. (2018) Analysis of Plasma Epstein Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High Risk. *Journal Of Clinical Oncology*, 36(31).
124. Lam W. K. J., Chan K. C. A., Lo Y. M. D. (2019) Plasma Epstein-Barr virus DNA as an archetypal circulating tumour DNA marker. *J Pathol*, 247(5): 641-649.
125. Allen Chan K.C., Zhang J., Anthony T.C. Chan, et al. (2003) Molecular Characterization of Circulating EBV DNA in the Plasma of Nasopharyngeal Carcinoma and Lymphoma Patients. *Cancer research* 63, 2028–2032, May 1.

126. Allen Chan K. C., Woo John K. S., King Ann, et al. (2017) Analysis of Plasma Epstein–Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(6): 513-522.
127. Dennis Lo Y. M., Anthony T. C. Chan, Lisa Y. S. Chan, et al. (2000) Molecular Prognostication of Nasopharyngeal Carcinoma by Quantitative Analysis of Cf DNA EBV. *Cancer research* 60, 6878–6881, December 15.
128. Allen K.C., Chan Rossa W.K. Chiu and Dennis Lo Y.M. (2003) Cell-free nucleic acids in plasma, serum and urine: a new tool in molecular diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 122–130.
129. Frank Diehl M. L., Devin D., He Y., et al. (2005) Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(45), 2028 - 2032.
130. Edward W. H. To, Allen Chan K. C., Leung S. F., et al. (2003) Rapid Clearance of Plasma Epstein-Barr Virus DNA After Surgical Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, Vol. 9, 3254–3259, August 15.
131. Chan K. C. (2014) Plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*, 33(12): 598-603.
132. Phạm Hùng Vân (2009) PCR và real time PCR các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp *Nhà xuất bản Y học, chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh*.
133. Klaus P., Catherine A. P. (2010) Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends in molecular medicine*, 16(9): 398-406.
134. Wen J., Zheng B., Wei H. (2024) Recent advances in early detection of nasopharyngeal carcinoma. *Discover Oncology* (15:365).

135. Tal Ben-Ami U. K., Aurore S., Ines B. Brecht, et al. (2021) Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 68, e29018: 11.
136. Ohno T., Wakatsuki M., Thinh D. H., et al. (2016) Concurrent chemoradiotherapy for T3-4 and N0-1 nasopharyngeal cancer: Asian multicenter trial of the Forum for Nuclear Cooperation in Asia. *J Radiat Res*, 57(1): 44-9.
137. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2): 228-47.
138. He S. S., Wang Y., Bao Y., et al. (2018) Dynamic changes in plasma Epstein-Barr virus DNA load during treatment have prognostic value in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *Cancer Med*, 7(4): 1110-1117.
139. Pan Y., Chen Z., Wenquan H., et al. (2024) A nomogram based on nutritional and inflammatory parameters to predict DMFS and identify beneficiaries of adjuvant chemotherapy in IVA-stage nasopharyngeal carcinoma, *BMC Cancer*, 24(1): 578.
140. GLOBOCAN (2022). Nasopharynx Fact (2022) <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheet.pdf>.
141. Phạm Khánh Hưng, Trần Đình Thiết, Nguyễn Ngọc Sáng và cộng sự (2020) Đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn di căn hạch N1-N3M0 tại Bệnh viện Quân y 103. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 490 tháng 5 số 1, 29-33.

142. Zhao F.P. Liu X., Chen X.M., 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), 2888-2894: 7.
143. Wang W. Y., Lin T. Y., Twu C. W., et al. (2016) Long term clinical outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with post radiation persistently detectable plasma EBV DNA. *Oncotarget*, Vol. 7, No. 27.
144. Neo J., Lam Y. P., Ong Enya H. W., et al. (2024) Longitudinal post-radiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA trends inform on optimal risk stratification in endemic nasopharyngeal carcinoma, *Oral oncology*, 148: 106655, 1-8.
145. Guo S. S., Chen Y. Z., Liu L. T., et al. (2022) Prognostic significance of AKR1C4 and the advantage of combining EBV DNA to stratify patients at high risk of locoregional recurrence of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*, 22(1): 880.
146. Chunying Shen Jiade Jay Lu, Yajia Gu, Guopei Zhu, Chaosu Hu, Shaoqin He (2008) Prognostic Impact of Primary Tumor Volume in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Definitive Radiation Therapy. *The Laryngoscope*, 124(1), 126–130.
147. Liang S. B., Teng J. J, Hu X. F., et al. (2017) Prognostic value of total tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *BMC cancer*, Jul 28 2017;17(1): 11.
148. Hoàng Đào Chinh, Lê Văn Quảng (2020) 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), 84-92.
149. Wang Q., Xu G., Xia Y., et al. (2020) Comparison of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy and induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 111: 104925.

150. Phạm Lâm Sơn, Vũ Hồng Thăng, Bùi Vinh Quang (2022) Một số biến chứng trong hóa - xạ trị điều biến liều bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-III. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 150 (2): 166-173.
151. Li W. F., Zhang Y., Huang X. B., et al. (2017) Prognostic value of plasma Epstein-Barr virus DNA level during posttreatment follow-up in the patients with nasopharyngeal carcinoma having undergone intensity-modulated radiotherapy. *Chin J Cancer*, 36(1): 87.
152. Trần Thị Kim Phụng (2018) *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn II tại bệnh viện K*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học y Hà Nội.
153. Sun X. S., Liu L. T., Liu S. L., et al. (2019) Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients with de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: a retrospective cohort study based on Epstein-Barr virus DNA level and tumor response to palliative chemotherapy. *BMC Cancer*, 19(1): 92.
154. Lee V.H.F., Kwong D.L.W., Leung T.W., et al (2017) Prognostication of serial post-intensity-modulated radiation therapy undetectable plasma EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 8(3), 5292-5308: 17.
155. Phạm Huy Tân, Trần Thị Thuý Hằng, Nguyễn Đình Phúc (2015) Nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng và mối tương quan với chẩn đoán giai đoạn TNM (Tumor Nodes Metastasis). *Tạp chí nghiên cứu Y học*;95(3):24-31.: 8.
156. Ng W. T., Chua Melvin L. K., Lee Anne W. M. (2022), Identifying patients with low-risk locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA for chemotherapy deintensification: quo vadis? *Wolters Kluwer Health*. p. 1135-1138.

157. Sun X. S., Xie S. Y., Luo D. H., et al. (2021) Impact of smoking on survival in nasopharyngeal carcinoma: a cohort study with 23,325 patients diagnosed from 1990 to 2016, *Radiotherapy and Oncology* 162: 7-17.
158. Hu T., Fang L., Shi L., et al. (2021) Survival benefit of induction chemotherapy in treatment for stage III or IV locally advanced nasopharyngeal carcinoma—an updated meta-analysis and systematic review, *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 42(5): 102973.
159. Hsu C. L., Chan S. C., Chang K. P., et al. (2013) Clinical scenario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 2013;49(6): 5.
160. Liu T. B., Zheng Z. H, Pan J., et al. (2016) Prognostic role of plasma Epstein-Barr virus DNA load for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Clin Invest Med* 2017; 40 (1): 13.
161. Chen Q. Y., Guo S. Y., Tang L. Q., et al. (2018) Combination of Tumor Volume and Epstein-Barr Virus DNA Improved Prognostic Stratification of Stage II Nasopharyngeal Carcinoma in the Intensity Modulated Radiotherapy Era: A Large-Scale Cohort Study. *Cancer Res Treat* 2018;50(3): 11

PHỤ LỤC 1

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ UTVMH

1. BN $\geq$ 18 tuổi

➤ Xạ trị: Phân liều 2,0 - 2,14 Gy phân đoạn mỗi ngày trong 5 ngày/tuần, tổng cộng 60 - 72 Gy cho khối u nguyên phát, 54 - 65 Gy cho vùng nguy cơ cao và 50 Gy cho các vùng nguy cơ thấp. Liều xạ thông thường theo nhiều tác giả phải từ 65 - 70 Gy, khi u phá hủy đáy sọ hoặc xâm lấn nội sọ, thường liều xạ phải cao vì tại những vị trí này u thường đáp ứng kém với XT.

➤ Hóa chất cảm ứng: Có 3 phác đồ được dùng trong nghiên cứu:

- Phác đồ TPF (Docetaxel + Cisplatin + 5-FU)
 - + Docetaxel (Taxotere): 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Cisplatin: 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + 5-FU (Fluorouracil): 750–1,000 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ (ngày 1–4).

Chu kỳ: Lặp lại mỗi 3 tuần, thường 2–3 chu kỳ.

- Phác đồ GP (Gemcitabine + Cisplatin)
 - + Gemcitabine: 1,000 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 8.
 - + Cisplatin: 75–80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ: Lặp lại mỗi 3 tuần, thường 2–3 chu kỳ.

- Phác đồ CF (Cisplatin + 5-FU)
 - + Cisplatin: 80–100 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + 5-FU: 1,000 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ (ngày 1–4).

Chu kỳ: Lặp lại mỗi 3 tuần, thường 2–3 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 XT.

- Cisplatin 30 - 40 mg/ m² mỗi tuần hoặc Cisplatin 100 mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 22, 43, trước XT ít nhất 6h.
- Carboplatin liều AUC 5–6 mỗi 3 tuần trong trường hợp chống chỉ định hoặc kém dung nạp với Cisplatin.

2. BN < 18 tuổi

Đối với UTVMH ở trẻ em và thiếu niên phân liều xạ và tổng liều xạ thấp hơn người lớn [135].

- Hóa chất cảm ứng: bao gồm ba chu kỳ tấn công, mỗi chu kỳ sử dụng Cisplatin 100 mg/m² vào ngày 1 và 5-FU1000 mg/m²/ngày truyền liên tục từ ngày 1 đến ngày 5. Liệu pháp hỗ trợ bao gồm leucovorin 25 mg/m², sử dụng sáu lần, mỗi lần cách nhau sáu giờ. Trong trường hợp BN gặp độc tính trên tai (CTC độ 2) hoặc suy thận với mức lọc cầu thận <50 mL/phút/1.73 m², Cisplatin được thay thế bằng Carboplatin với liều 500 mg/m². Đối với BN bị viêm niêm mạc nghiêm trọng (độ IV), liều 5-FU được giảm xuống còn 1000 mg/m²/ngày trong bốn ngày ở các chu kỳ sau. Các chu kỳ hóa trị được thực hiện cách nhau ba tuần.
- Xạ trị được khuyến cáo áp dụng trên thể tích đích lâm sàng bao gồm khối u nguyên phát ban đầu và tất cả các hạch bạch huyết di căn có thể nhìn thấy trên chẩn đoán hình ảnh. Các hạch bạch huyết vùng hầu họng và cấp II cổ được xạ trị ở tất cả BN. Đối với BN giai đoạn II–IV, các hạch bạch huyết cổ cấp III, IV, V và hạch trên đòn cũng được xạ trị. Tổng liều xạ trị là 45,0 Gy, chia thành các phân liều đơn hàng ngày 1,8 Gy.
- Hóa chất đồng thời: Xạ trị được kết hợp với Cisplatin 20 mg/m²/ngày trong ba ngày liên tiếp vào tuần đầu tiên và tuần cuối cùng của đợt xạ trị.

Sau hóa trị tấn công và hóa xạ trị đồng thời, tất cả BN được điều trị duy trì IFN trong sáu tháng

PHỤ LỤC 2

**PHIẾU CUNG CẤP THÔNG TIN DÀNH CHO NGƯỜI TÌNH
NGUYỄN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

I. THÔNG TIN CHUNG:

Tên nghiên cứu: *“Nghiên cứu mối liên quan của cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”*.

Phiên bản ICF: Ngày tháng năm 2021

Chủ nhiệm đề tài: **ThS. Đỗ Lan Hương**

Đơn vị chủ trì: Bệnh viện Quân y 103

Thời gian thực hiện: tháng 08 năm 2021 đến tháng 08 năm 2024

Địa điểm triển khai:

- Bộ môn – Trung tâm ung bướu – Bệnh viện Quân y 103
- Bộ môn Khoa Tai Mũi Họng – Bệnh viện Quân y 103
- Bệnh viện K trung ương cơ sở Tân Triều
- Viện nghiên cứu Y dược học quân sự - Học viện Quân y

II. PHẦN CHÀO HỎI

Xin chào anh/chị/bạn, tôi xin cảm ơn anh/chị/bạn đã dành thời gian cho cuộc phỏng vấn này.

Tên tôi là Đỗ Lan Hương

Tôi là nghiên cứu viên đang công tác tại Bộ môn – Khoa Tai Mũi Họng – Bệnh viện Quân y 103 – Học viện Quân y

Tôi đang thực hiện nghiên cứu *“Nghiên cứu mối liên quan của cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”*.

Mục tiêu nghiên cứu

- *Xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA trước và sau điều trị.*

- *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn.*

Tôi đã được đào tạo kỹ lưỡng về quy trình triển khai nghiên cứu, đảm bảo tuân thủ khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng tốt.

Tôi đang trao đổi thông tin về nghiên cứu này với anh/chị/bạn để mời anh/chị/bạn HOẶC người được giám hộ bởi anh/chị tham gia vào nghiên cứu này cùng với chúng tôi.

Anh/chị bạn được mời tham gia nghiên cứu vì anh/chị bạn HOẶC người được giám hộ bởi anh/chị đã được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vòm mũi họng bằng mô bệnh học.

Anh chị có quyền tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu, anh/chị/bạn có thể dừng tham gia nghiên cứu bất cứ khi nào anh chị mong muốn. Việc không tham gia hoặc dừng tham gia nghiên cứu của anh/chị/bạn không làm ảnh hưởng đến việc chăm sóc và điều trị bệnh của anh/chị/bạn và những quyền lợi khác hiện đang được hưởng.

Tôi sẽ cung cấp tới anh/chị/bạn đầy đủ thông tin về nghiên cứu này. Trong quá trình tôi cung cấp thông tin, nếu có câu hỏi gì anh/chị/bạn có thể yêu cầu tôi giải đáp ngay để đảm bảo anh/chị/bạn hiểu rõ về nghiên cứu.

III. PHẦN THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

1. Tại sao nghiên cứu này cần được thực hiện?

Ung thư biểu mô vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh lý ác tính xuất phát từ lớp biểu mô vòm mũi họng, một trong các bệnh lý ác tính hay gặp nhất trong các khối u ác tính vùng đầu, cổ. UTVMH là loại phổ biến chiếm gần hoàn toàn trong các BN UTVMH, khoảng 97-99%. Theo Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế, trong năm 2018 thế giới ghi nhận khoảng 129.000 ca mắc mới UTVMH, chiếm 0,7% trong số tất cả các ca ung thư mắc mới,

trong đó > 70% trường hợp ở khu vực Nam Á và Đông Nam Á. Tại Việt Nam ghi nhận 6.212 ca mắc mới, chiếm 4.9% tổng số UTVMH trên thế giới, xếp thứ 5 trong các ung thư hay gặp nhất ở nam giới. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của UTVMH liên quan tới nhiễm EBV đã được làm sáng tỏ qua nhiều công trình nghiên cứu. Sự hiện diện của EBV và các dấu ấn sinh học của EBV trong mô sinh thiết vòm mũi họng, dịch tiết vùng mũi họng và huyết tương của các BN UTVMH đã được nêu ra và làm cơ sở để sàng lọc, tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị trong UTVMH.

Sự phát triển của khoa học, kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và nhận thức ngày càng cao của người dân, UTVMH đã được chẩn đoán sớm và điều trị ngày càng hiệu quả. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát sau điều trị của UTVMH vẫn còn rất cao khoảng 40%. Việc đánh giá tái phát UTVMH gặp nhiều khó khăn do những đặc điểm về vị trí khối u, tính di căn sớm. Thường BN chỉ phát hiện có tái phát khi có những biểu hiện rõ ràng như di căn xương, triệu chứng thần kinh, ... và việc điều trị trong những trường hợp này hiệu quả rất thấp. Mặt khác những xét nghiệm để theo dõi đánh giá tái phát là những kỹ thuật cao, tốn kém như CT. Scan vòm mũi họng, PET/CT, sinh thiết khối u... gây thêm những gánh nặng cho BN và hệ thống y tế trong việc theo dõi, đánh giá và điều trị tái phát.

Cùng với sự phát triển của thế giới, các nghiên cứu về UTVMH ở Việt Nam cũng đã chuyển hướng sang việc đánh giá áp dụng các kỹ thuật chẩn đoán sinh học phân tử, áp dụng và đánh giá các phác đồ điều trị mới. Các nghiên cứu về đánh giá đáp ứng điều trị của các tác giả như Bùi Quang Vinh (2012), Trần Thị Kim Phụng (2019) với các phác đồ cập nhật và mới cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị cao > 50% nhưng tỷ lệ tái phát sau đó là khoảng 40% sau 3 năm, việc theo dõi đánh giá tái phát còn gặp nhiều khó khăn, cần nhiều xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như CLVT, CHT, PET/CT, sinh thiết,... Việc phát hiện tái phát thường khi BN có triệu chứng khiến cho việc

điều trị bổ sung hiệu quả thấp. Nếu sử dụng được nồng độ cf DNA – EBV huyết tương để theo dõi sau điều trị như các nghiên cứu trên thế giới có thể giúp tăng khả năng tiên lượng tái phát, phát hiện tái phát sớm giúp cho nhà ung thư học có chiến lược điều trị bổ sung sớm dự phòng tái phát trước khi có triệu chứng sẽ giúp nâng cao chất lượng điều trị cho BN UTVMH. Tuy nhiên, cho tới hiện nay việc nghiên cứu đánh giá mối quan hệ và vai trò của cf DNA – EBV huyết tương với UTVMH ở nước ta mới chỉ dừng lại ở việc mô tả nồng độ trong máu BN trước trong và ngay sau điều trị, mối quan hệ với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị khi kết thúc được 3 tác giả Đào Văn Tú (2012), Phạm Huy Tần (2018) và Đỗ Trâm Anh (2019) thực hiện. Mảng theo dõi tái phát sau điều trị UTVMH bằng cf DNA – EBV huyết tương vẫn chưa được nghiên cứu.

Với kết quả thu được từ nghiên cứu này, chúng tôi sẽ có được cơ sở dữ liệu nồng độ cf DNA – EBV huyết tương của BN UTVMH trước và sau điều trị, đánh giá được mối liên quan với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị và theo dõi đánh giá tái phát. Từ kết quả đó có thể áp dụng trong thực hành lâm sàng là yếu tố để tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị cho BN UTVMH. Ngoài ra, kết quả của đề tài cung cấp cơ sở dữ liệu cho việc nghiên cứu về UTVMH nói chung hay vai trò của cf DNA – EBV huyết tương trong ung thư vòm của nước ta nói riêng. Trở thành cơ sở dữ liệu tham khảo cho các nhà khoa học sau này, cũng như đóng góp dữ liệu của Việt Nam vào bản đồ dữ liệu thế giới. Với tính phổ biến của UTVMH ở nước ta hiện nay, thì kết quả của nghiên cứu sẽ trở thành dữ liệu quý giá giúp các nhà ung thư học có cơ sở để tiên lượng cho BN UTVMH, lựa chọn phác đồ điều trị và điều trị bổ sung thích hợp tránh tình trạng tái phát, nâng cao hiệu quả và chất lượng điều trị cho BN.

2. Tôi HOẶC con/cháu/ người được giám hộ bởi tôi cần làm gì nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu này?

Khi anh/chị đồng ý tham gia nghiên cứu chúng tôi sẽ:

- Bước 1: Khai thác thông tin BN, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá các kết quả phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh.
- Bước 2: Định lượng và đánh giá nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị.
- Bước 3: Thực hiện điều trị
- Bước 4: Đánh giá đáp ứng điều trị và định lượng cf DNA – EBV huyết tương sau điều trị
- Bước 5: Theo dõi tái phát, di căn sau điều trị và tiến hành định lượng cf DNA – EBV huyết tương khi có tái phát ở các thời điểm.

Nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, chúng tôi sẽ yêu cầu anh/chị/bạn thực hiện những hoạt động sau:

2.1 Phỏng vấn (thời gian phỏng vấn, số lần phỏng vấn)

- Thực hiện hỏi bệnh, khám bệnh trước, trong, sau khi BN kết thúc XT và khi BN theo dõi 3 tháng 1 lần trong 2 năm đầu.
- Số lần thăm khám tối đa: 7 lần.

2.2. Lấy mẫu bệnh phẩm (loại mẫu, lượng mẫu, lần lấy mẫu, thời gian lấy mẫu, nơi lấy mẫu, người thực hiện lấy mẫu)

- Loại mẫu: máu tĩnh mạch ngoại vi
- Lượng mẫu: 5 ml/lần
- Thời gian lấy mẫu:
 - Trước điều trị: sau khi có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh xác định UTVMH và trước khi BN bước vào điều trị chính thức UTVMH.
 - Sau điều trị: khi kết thúc điều trị
 - Theo dõi khi có tái phát ở thời điểm sau đánh giá đáp ứng điều trị sau HXT 6 tháng, 12 tháng và dừng lấy mẫu sau khi có tái phát.
- Nơi lấy mẫu: Phòng lấy máu xét nghiệm của:

- Bộ môn – Trung tâm ung bướu – Bệnh viện Quân y 103
- Bộ môn Khoa Tai Mũi Họng – Bệnh viện Quân y 103
- Bệnh viện K trung ương cơ sở Tân Triều

- Người lấy mẫu: Điều dưỡng viên trực thuộc các bộ môn – khoa BN đang điều trị hoặc điều dưỡng viên lấy mẫu của Trung tâm sinh học phân tử - Viện nghiên cứu Y dược học quân sự - Học viện Quân y.

3. Có bao nhiêu người sẽ tham gia vào nghiên cứu này giống tôi HOẶC con/cháu/người được giám hộ bởi tôi?

Trong nghiên cứu này chúng tôi dự kiến lấy từ 81 BN đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

4. Những rủi ro/bất lợi tôi HOẶC con/cháu/ người được giám hộ bởi tôi có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là gì?

Không có rủi ro về thể chất, tinh thần khi tham gia vào nghiên cứu.

5. Những lợi ích mà tôi HOẶC con/cháu/bố/mẹ của tôi có thể được hưởng khi tham gia nghiên cứu là gì?

BN được tư vấn về bệnh lý, tình hình diễn biến của bệnh miễn phí suốt trong quá trình tham gia vào nghiên cứu.

6. Tôi có được thông báo về kết quả xét nghiệm từ nghiên cứu này hay không? Cách thức nhận kết quả như thế nào?

Kết quả xét nghiệm được thông báo đến BN bằng giấy thông báo kết quả và qua thư điện tử. Mỗi BN được bảo mật về thông tin và đảm bảo chính xác của kết quả xét nghiệm.

Các thông tin thu được sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học. Tất cả các báo cáo sau đó sẽ không đề cập đến tên của BN.

Anh/chị HOẶC Người giám hộ hợp pháp của đối tượng có mong muốn nhận kết quả xét nghiệm hay không?

_____CÓ

KHÔNG

7. Biện pháp bảo mật thông tin/hồ sơ liên quan đến cá nhân tôi HOẶC người được giám hộ bởi tôi?

Thông tin/ hồ sơ liên quan để BN được bảo mật tuyệt đối tại phòng lưu trữ kế hoạch tổng hợp của bệnh viện trong thời gian 15 năm sau nghiên cứu kết thúc, khóa dữ liệu.

8. Cá nhân/tổ chức nào có thể kiểm tra hồ sơ của cá nhân tôi HOẶC người được giám hộ bởi tôi?

Người đại diện của bệnh viện chủ quản và Bộ y tế

9. Trong trường hợp có câu hỏi thêm về nghiên cứu này tôi cần liên lạc với ai?

- Về nghiên cứu: Nghiên cứu viên chính: Thạc sĩ. Bác sĩ Đỗ Lan Hương.
Điện thoại: 0395304462.

- Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu: Liên hệ trực tiếp nghiên cứu viên Thạc sĩ. Bác sĩ Đỗ Lan Hương. Điện thoại: 0395304462.

- Về quyền của đối tượng nghiên cứu: Hội đồng đạo đức, Bệnh viện 103
Địa chỉ: Số 160, đường Phùng Hưng - Hà Đông - Hà Nội.
TS. Đỗ Như Bình. SĐT: 0961384583

Xin trân trọng cảm ơn anh/chị đã tham gia cuộc trao đổi!

Ngày.....tháng.....năm.....

Ngày.....tháng.....năm.....

Người cung cấp thông tin

Người được cung cấp thông tin

(Ký và ghi rõ Họ và tên)

(Ký và ghi rõ Họ và tên)

PHỤ LỤC 3

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi,

Xác nhận rằng

-
- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu ***“Nghiên cứu mối liên quan của cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”*** tại (cơ sở nghiên cứu)....., phiên bản ICF [Phiên bản số.... ngày/...../.....], và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
 - Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.
 - Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
 - Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
 - Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sĩ chăm sóc sức khỏe chính (nếu có) sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Tôi

Có

Không

 đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia HOẶC người giám hộ (<i>đối với nghiên cứu trên đối tượng trẻ em, người già không đủ khả năng quyết định</i>)	Ngày/tháng/năm
Nếu cần,	
* Ký tên của người làm chứng	Ngày/tháng/năm
* Viết tên của người làm chứng	
Ký tên của nghiên cứu viên	Ngày/tháng/năm
Viết tên của nghiên cứu viên	

PHỤ LỤC 4

TRANG THÔNG TIN CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Tên đề tài nghiên cứu

“Nghiên cứu mối liên quan của cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”.

Bộ môn – Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Quân y 103 mời anh/chị tham gia nghiên cứu này. Trước khi anh/chị quyết định về việc liệu có tham gia vào nghiên cứu hay không, mời anh chị tìm hiểu các thông tin liên quan đến nghiên cứu ví dụ, tại sao lại cần thực hiện nghiên cứu này và nội dung của nghiên cứu bao gồm những gì. Mời anh/chị vui lòng đọc kỹ những thông tin dưới đây và nếu anh/chị muốn có thể thảo luận với những người khác. Anh/chị có thể hỏi chúng tôi nếu không rõ hay muốn biết thêm thông tin. Anh/chị hãy dành thời gian suy nghĩ kỹ trước khi đồng ý hoặc không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Cám ơn anh/chị đã đọc bản thông tin.

2. Mục đích của nghiên cứu là gì?

Ung thư vòm mũi họng (VTVMH) là một trong các bệnh lý ác tính hay gặp nhất trong các khối u ác tính vùng đầu, cổ. Trong đó ung thư biểu mô vòm mũi họng (UTVMH) là thể mô bệnh học hay gặp nhất, chiếm 97%. Theo Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế, trong năm 2018 thế giới ghi nhận khoảng 129.000 ca mắc mới UTVMH, chiếm 0,7% trong số tất cả các ca ung thư mắc mới, trong đó > 70% trường hợp ở khu vực Nam Á và Đông Nam Á. Tại Việt Nam ghi nhận 6.212 ca mắc mới, chiếm 4.9% tổng số UTVMH trên thế giới, xếp thứ 5 trong các ung thư hay gặp nhất ở nam giới.

Sự phát triển của khoa học, kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và nhận thức ngày càng cao của người dân, UTVMH đã được chẩn đoán sớm và điều trị ngày càng hiệu quả. Tuy nhiên, tỷ lệ tái sau điều trị của UTVMH vẫn còn rất cao khoảng 40%. Việc đánh giá tái phát UTVMH gặp nhiều khó khăn do những đặc điểm

về vị trí khối u, tính di căn sớm. Thường BN chỉ phát hiện có tái phát khi có những biểu hiện rõ ràng như di căn xương, triệu chứng thần kinh, ... và việc điều trị trong những trường hợp này hiệu quả rất thấp. Mặt khác những xét nghiệm để theo dõi đánh giá tái phát là những kỹ thuật cao, tốn kém như CLVT vòm mũi họng, CHT, PET/CT, sinh thiết khối u... gây thêm những gánh nặng cho BN và hệ thống y tế trong việc theo dõi, đánh giá và điều trị tái phát.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, UTVMH loại ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm hầu hết các trường hợp (> 95%) và có liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm EBV. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của UTVMH liên quan tới nhiễm EBV đã được làm sáng tỏ qua nhiều công trình nghiên cứu. Sự hiện diện của EBV và các dấu ấn sinh học của EBV trong mô sinh thiết vòm mũi họng, dịch tiết vùng mũi họng và huyết tương của các BN UTVMH đã được nêu ra và làm cơ sở để sàng lọc, tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị trong UTVMH.

Trong những năm gần đây, sinh thiết lỏng là một trong các lĩnh vực nghiên cứu mới trong y học nói chung và trong ngành ung thư học nói riêng với tính hiệu quả, đáng tin cậy cao, ít xâm lấn trong việc sàng lọc, tiên lượng và theo dõi sau điều trị. Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định có mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tiên lượng và đáp ứng điều trị của BN UTVMH. Tuy nhiên, ở nước ta hiện nay các nghiên cứu về cf DNA – EBV huyết tương với UTVMH còn rất ít, mới chỉ tập trung mô tả mối liên quan của UTVMH với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh. Vì vậy, việc thực hiện nghiên cứu bài bản với cỡ mẫu đủ lớn về giá trị của cf DNA – EBV huyết tương trước và sau điều trị, mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát của UTVMH là hết sức cần thiết, nhằm cung cấp thêm các bằng chứng khoa học phục vụ cho điều trị và tiên lượng bệnh. Việc đưa ra giá trị cf DNA – EBV huyết tương có ý nghĩa trong đánh giá đáp ứng điều trị, tiên lượng tái phát giúp bác sĩ điều trị có kế hoạch điều trị tốt hơn, tránh khi có biểu hiện tái phát mới điều trị bổ sung

sẽ mang lại lợi ích rất lớn cho BN. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu **“Nghiên cứu mối liên quan của cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”** với 2 mục tiêu:

- Xác định nồng độ cf DNA – EBV huyết tương ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA trước và sau điều trị.

- Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ cf DNA – EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn.

3. Anh/chị có bắt buộc phải đồng ý tham gia nghiên cứu không?

Không, anh/chị có toàn quyền quyết định đồng ý tham gia hay không. Nếu anh/chị quyết định tham gia vào nghiên cứu, chúng tôi sẽ gửi anh/chị bản thông tin này và anh/chị sẽ ký vào giấy tự nguyện đồng ý tham gia. Kể cả khi anh/chị đã ký giấy đồng ý, anh/chị vẫn có thể từ chối không tham gia nữa mà không cần phải giải thích gì thêm. Dù anh/chị quyết định không tham gia, từ chối không tham gia nữa, hay tham gia nghiên cứu thì việc này sẽ không có bất kỳ một ảnh hưởng nào đến chất lượng chăm sóc sức khỏe cho BN.

4. Các hoạt động sẽ diễn ra như thế nào khi anh/chị tham gia nghiên cứu?

Khi anh/chị đồng ý tham gia nghiên cứu chúng tôi sẽ:

- Bước 1: Khai thác thông tin BN, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá các kết quả phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh.
- Bước 2: Định lượng và đánh giá nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị.
- Bước 3: Thực hiện điều trị
- Bước 4: Đánh giá đáp ứng điều trị và định lượng cf DNA – EBV huyết tương sau điều trị
- Bước 5: Theo dõi tái phát, di căn sau điều trị và tiến hành định lượng cf DNA – EBV huyết tương khi có tái phát ở các thời điểm 6 tháng, 12 tháng.

Trước khi anh/chị quyết định có tham gia vào nghiên cứu hay không, chúng tôi sẽ cung cấp thêm cho anh/chị những thông tin chi tiết hơn.

5. Có bất lợi và rủi ro khi anh/chị tham gia vào nghiên cứu không?

Không có rủi ro về thể chất khi tham gia vào nghiên cứu. Nghiên cứu này được thực hiện dưới sự cho phép của:

Bệnh viện Quân y 103- Học viện Quân y

Bệnh viện K

Các thông tin thu được sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học. Tất cả các báo cáo sau đó sẽ không đề cập đến tên của BN.

6. Lợi ích có thể khi tham gia vào nghiên cứu?

Nếu anh/chị đồng ý tham gia vào nghiên cứu, anh/chị sẽ được cung cấp một cách đầy đủ các thông tin liên quan tới tình trạng sức khỏe, đồng thời anh/chị đã đóng góp cho khoa học cho lĩnh vực Ung bướu mang ý nghĩa trong điều trị cho các BN và cho chính anh/chị.

Với kết quả thu được từ nghiên cứu này, Bộ môn – Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện 103 sẽ có được cơ sở dữ liệu nồng độ cf DNA – EBV huyết tương của BN UTVMH và mối tương quan với giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị, theo dõi tái phát để có thể áp dụng trong thực hành lâm sàng là yếu tố để tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị cho BN UTVMH.

7. Việc anh/chị đồng ý tham gia vào nghiên cứu sẽ được giữ bí mật?

Mọi thông tin thu thập được có liên quan đến BN trong suốt quá trình nghiên cứu sẽ được giữ bí mật một cách tuyệt đối. Mọi thông tin liên quan đến cá nhân như tên và địa chỉ sẽ được xóa khỏi các thông tin khác để đảm bảo người khác không biết được BN là ai.

8. Cơ quan nào xét duyệt nghiên cứu?

Hội đồng xét đề cương nghiên cứu sinh Học viện Quân y và Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Quân y 103 đã xét duyệt và cho

phép tiến hành nghiên cứu này.

9. Mọi câu hỏi liên quan đến nghiên cứu này xin liên hệ với:

- Về nghiên cứu: Nghiên cứu viên chính: Thạc sĩ. Bác sĩ Đỗ Lan Hương. Điện thoại: 0395304462.

- Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu: Liên hệ trực tiếp nghiên cứu viên Thạc sĩ. Bác sĩ Đỗ Lan Hương. Điện thoại: 0395304462.

- Về quyền của đối tượng nghiên cứu: Hội đồng đạo đức, Bệnh viện 103

Địa chỉ: Số 160, đường Phùng Hưng - Hà Đông - Hà Nội.

TS. Đỗ Như Bình. SĐT: 0961384583

Xin trân thành cảm ơn!

PHỤ LỤC 5
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU
HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên: Tuổi.....Giới.....
2. Mã BN/Số vào viện:.....
3. Nghề nghiệp:
4. Dân Tộc:.....
5. Địa chỉ:
-
- Số điện thoại liên hệ 1:quan hệ.....
- Số điện thoại liên hệ 2:quan hệ.....
6. Ngày vào viện...../...../.....

CHUYÊN MÔN

1. Lý do vào viện:

Ngạt mũi		Lác	
Chảy dịch mũi		Nhìn đôi	
Chảy máu mũi		Sụp mí	
Khệt khạc máu		Giảm thị lực	
Ù tai		Lồi mắt	
Chảy dịch tai		Tê bì mặt	
Đau tai		Liệt mặt	
Nghe kém		Khô miệng	
Đau đầu		Triệu chứng khác:	
Hạch cổ			

2. Thời gian phát hiện bệnh..... trước khi chẩn đoán

3. Tiền sử liên quan đến bệnh ung thư

3.1. Bản thân:

+ Uống rượu [] + Hút thuốc lá, thuốc Lào []

+ Thói quen ăn uống (TP ướp muối, đông lạnh...) []

+ Môi trường tiếp xúc (hóa chất, khói bụi...) []

3.2. Gia đình: Mắc ung thư vòm mũi họng: Có [] Không []

Mắc ung thư khác: Có [] Không []

Loại ung thư:.....

3.3. Bệnh lý kết hợp:

Không [] Bệnh lý mạn tính hô hấp, tim mạch []

Bệnh lý gan, mật [] Bệnh lý chuyển hóa []

U lành tính cơ quan khác [] Bệnh lý khác []

4. Chẩn đoán trước điều trị ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt

hóa (WHO3): T.....N.....M0. Giai

đoạn.....

5. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng vào viện

5.1. Triệu chứng cơ năng

Ngạt mũi		Lác	
Chảy dịch mũi		Nhìn đôi	
Chảy máu mũi		Sụp mí	
Khệt khạc máu		Giảm thị lực	
Ù tai		Lồi mắt	
Chảy dịch tai		Tê bì mặt	
Đau tai		Liệt mặt	
Nghe kém		Khô miệng	
Đau đầu		Triệu chứng khác:	
Hạch cổ			

5.2. Chỉ số toàn trạng, BMI

PS: Trước điều trị:..... Sau điều trị:.....

BMI trước điều trị:..... Chiều cao:..... Cân nặng:.....

5.3. Hình ảnh nội soi tai vòm mũi họng

Vị trí khối u		Hình ảnh đại thể	
Không xác định		Không xác định	
Thành sau trên		Sùi	
Hố Rosenmuller		Thâm nhiễm	
Loa vòi		Loét	
Lan tràn		Hoại tử, chảy máu	
Trần vòm		Dưới niêm mạc	
Thành dưới		Hỗn hợp	
		Tăng sinh mạch	

5.4. Đặc điểm hạch cổ

Kích thước lớn nhất:

Bên hạch: Không [] 1 bên [] 2 bên []

Cấu trúc hạch: Còn [] Mất []

Chọc hạch/ sinh thiết hạch: Không [] Âm tính [] Hạch di căn []

5.5. Khối u trên CHT/CT

- Kích thước:

- Xâm lấn của khối u:

Khu trú tại vòm [] Phần mềm vòm mũi họng []

Xương nền sọ, đốt sống [] Xoang cạnh mũi []

Hốc mắt [] Thần kinh, nội sọ []

Tuyến mang tai, hạ họng, ngoài cơ chân bướm hàm []

Lan tràn (Trên 1 vị trí) []

6. Xét nghiệm nồng độ cf EBVDNA trong huyết tương

	preEBV	postEBV	EBV6	EBV12
Nồng độ (Copy/ml)				

7. Điều trị

Thời gian điều trị:.....tháng

Hóa chất cảm ứng	
Hóa XT đồng thời	
Hóa chất bổ trợ sau XT	

7.1. XT

	Thể tích u	Thể tích hạch	Tổng thể tích XT
cm ³			

Liều xạ:.....Gy Số mũi:.....

	3D-CRT	IMRT	VMAT
PPXT			

7.2. Hóa chất:

	IC	Hóa chất đồng thời	Hóa chất bổ trợ sau
Loại hóa chất			

7.3. Phương pháp điều trị khác

.....

7.4. Đánh giá đáp ứng điều trị sau hóa chất cảm ứng

Mức độ đáp ứng	Tại u	Tại hạch	Chung
Đáp ứng hoàn toàn (CR)			
Đáp ứng một phần (PR)			
Không đáp ứng (SD)			
Bệnh tiến triển (PD)			

8. Theo dõi đánh giá sau điều trị

8.1. Tái phát:

- Tại u [] Thời gian:...../...../.....

- Tại hạch [] Thời gian:...../...../.....

8.2. Di căn [] Thời gian:...../...../.....

Vị trí:.....

8.3. Tử vong:..... Thời gian:...../...../.....

8.4. Thời gian ST:

DFS:.....tháng

OS:..... tháng

DMFS:.....tháng

LRFS:.....tháng

Hà Nội, ngày.....thángnăm.....

Xác nhận chỉ huy khoa

Người làm bệnh án

Đỗ Lan Hương

DANH SÁCH BN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG
ĐƯỢC CHỌN VÀO NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: *“Nghiên cứu mối liên quan của cf DNA - EBV huyết tương với tình trạng tái phát, di căn ở BN ung thư biểu mô vòm mũi họng thể không biệt hóa giai đoạn III-IVA”.*

Người thực hiện: ĐỖ LAN HƯƠNG

Người hướng dẫn: + HD1: PGS.TS. Nghiêm Đức Thuận - HVQY
+ HD2: GS.TS. Nguyễn Văn Ba - HVQY

Địa điểm: Bệnh viện K.

Thời gian: 08/2021 đến 08/2024

STT	Họ và tên	Năm sinh	Mã BN	Địa chỉ
1.	Phạm Văn H.	1996	220100910	Trung Dũng, Tiên Lữ, Hưng Yên
2.	Nguyễn Văn Đ.	1974	220015574	Đồng Phú, Độc Lập, Hưng Hà, Thái Bình
3.	Nguyễn Thị H.	1978	220041432	Thụy Hà, Bắc Hồng, Đông Anh, Hà Nội
4.	Nguyễn Văn Th.	1969	220096453	Kim Thượng Hợp Lý, Lý Nhân, Hà Nam
5.	Nguyễn Hữu L.	1976	220101019	Yên Phong, Ý Yên, Nam Định
6.	Nguyễn Văn L.	1964	220126587	Thôn Chiềng 3, Chiềng Ken, Văn Bàn, Lào Cai
7.	Nguyễn Thị D.	1978	220210232	Cẩm Quang, Cẩm Xuyên, Hà Tĩnh

8.	Quách Thị H.	1990	213163175	Khu dân cư Phú Lương, Phường Nam Đồng, Tp Hải Dương, Hải Dương
9.	Nguyễn Huy H.	2003	213161936	Long Án, Lộc Hà, Lộc Hà, Phú Thọ
10.	Phạm Thanh B.	1980	220066199	Duy Hải, Duy Tiên, Hà Nam
11.	Nguyễn Thành V.	1977	213177090	Tiên Phú, Tiên Cát, Việt Trì, Phú Thọ
12.	Bùi Văn L.	1971	220134131	Thôn 5, Hạ Bằng, Thạch Thất, Hà Nội
13.	Hoàng Thị Q.	1977	220036891	Đại Đồng, Kiến Thụy, Tp Hải Phòng
14.	Nguyễn Đình T.	1960	220024521	Tổ 23, khối 7A, TT Đông Anh, Đông Anh, Hà Nội
15.	Hạ Duy T.	1962	220059281	Minh Sơn, Minh Nghĩa, Nông Cống, Thanh Hóa
16.	Vương Thế M.	1973	220075866	Bản Tà, Trung Thành, Vị Xuyên, Hà Giang
17.	Vũ Thị M.	1977	213181090	Cẩm Du, Châu Sơn, Quỳnh Phụ, Thái Bình
18.	Trịnh Thị H.	1978	220093915	Ý Yên, Quán Lào, Vân Đình, Thanh Hóa
19.	Phan Thu Ng.	1987	220079171	Tổ 18, Trần Hưng Đạo, Thái Bình, Thái Bình
20.	Nguyễn Văn T.	1976	213119043	Số 45, ngõ 367, Xuân Phương, Nam Từ Liêm, Hà Nội

21.	Nguyễn Hoàng D.	2015	220160597	Hương Vỹ, Yên Thế, Bắc Giang
22.	Hoàng Như Ng.	1973	220175179	Ngọc Thượng Lương Sơn, Thường Xuân, Thanh Hóa
23.	Nguyễn Đắc Ng.	1970	220024948	Tổ 3, Tiên Sơn, Thanh Giang, Thanh Miện, Hải Dương
24.	Đỗ Thành L.	1984	220117009	119 Lê Quýnh, Máy Tơ, Ngô Quyền, Hải Phòng
25.	Nguyễn Văn H.	1986	213163317	Vĩnh Thịnh, Vĩnh Trường, Vĩnh Phúc
26.	Hà Văn Ng.	1985	220038794	Trường Thi, Thành phố Thanh Hóa, Thanh Hóa
27.	Hoàng Thị I	1966	220020562	Tân Thành, thị trấn Bình Gia, Bình Gia, Lạng Sơn
28.	Đỗ Anh Ph.	1998	220173713	Thị trấn Vị Xuyên, Huyện Vị Xuyên, Hà Giang
29.	Bùi Thị S.	1960	213122000	Hải Đồng, Nghĩa Lộ, Nghĩa Đàn, Nghệ An
30.	Ninh Thị Th.	1961	220024261	Yên Hồng, Ý Yên, Nam Định
31.	Nguyễn Văn K.	1955	220108407	Số nhà 26, Hạ Đoạn 2, Đông Hải 2. Hải An, Hải Phòng
32.	Ngô Văn Th.	1955	220062182	Đại Độ, Đại An, Vụ Bản, Nam Định
33.	Bùi Thị T.	1951	220012970	Xóm Cha, Ngọc Sơn, Lạc Sơn, Hòa Bình

34.	Nguyễn Việt A.	1983	220056541	Số 125 B, Điện Biên 1, Lê Lợi, thành phố Hưng Yên, Hưng Yên
35.	Nguyễn Thị D.	1983	220169590	Tân Thọ, Nông Công, Thanh Hóa
36.	Trần Thị Th.	1986	220180522	Kha Sơn, Phú Bình, Thái Nguyên
37.	Nguyễn Thị Lan A.	1985	220040209	Số 53, Đường Nguyễn Văn Linh, Lam Sơn, thành phố Hưng Yên, Hưng Yên
38.	Tạ Đình Gi.	1950	220029815	Hà Huy Tập, thành phố Vinh, Nghệ An
39.	Nguyễn Thị L.	1988	220050107	Xóm 4, Thư Lâu, Nguyễn Lý, Lý Nhân, Hà Nam
40.	Lê Mạnh H.	2010	220171690	Làng Len, Hải Lựu, Sông Lô, Vĩnh Phúc
41.	Nguyễn Văn Q.	1950	220060262	Long Hạ, Long Sơn, Thái Hòa, Nghệ An
42.	Trần Đình H.	1961	220040911	Hợp Tiến, Tam Quang, Vũ Thư, Thái Bình
43.	Đoàn Thành Anh Kh.	2009	220152290	Cự Liên, Bắc Sơn, Kiến An, Hải Phòng
44.	Nguyễn Văn Th.	1983	220086730	Bình Sơn, Lục Nam, Bắc Giang
45.	Hoàng Văn Q.	1991	220037005	Thôn 31, Thái Sơn, Hàm Yên, Tuyên Quang

46.	Vũ Hữu B.	1958	220047496	Minh Hòa, Kinh Môn, Hải Dương
47.	Trần Đăng Kh.	1979	220068286	Phú Liêm, Quỳnh Long, Quỳnh Lưu, Nghệ An
48.	Lê Bá K.	1954	220081465	Tiên Phong, Tiên Trang, Quảng Xương, Thanh Hóa
49.	Đỗ Văn Ch.	1957	220049432	Hồng Cầu, Lạc Hồng, Văn Lâm, Hưng Yên
50.	Trương Công T.	1975	220085959	Nam Đức, Đức Trạch, Bố Trạch, Quảng Bình
51.	Vi Quốc B.	1986	213171725	Mường Lai, Lục Yên, Yên Bái
52.	Nguyễn Thị M.	1970	220021974	Cầm Giang, Đồng Nguyên, Từ Sơn, Bắc Ninh
53.	Đặng Văn T.	1953	213161633	Thị trấn Bần Yên Nhân, Thị xã Mỹ Hào, Hưng Yên
54.	Nguyễn Văn T.	1982	220036827	Tiểu Khu Cơ quan, Thị trấn Nông trường Mộc Châu, Mộc Châu, Sơn La
55.	Nguyễn Tiến Q.	1962	220044050	Thọ Giáo, Tân Minh, Thường Tín, Hà Nội
56.	Nguyễn Văn C.	1975	220037577	Quang Trung, Quỳnh Phương, Hoàng Mai, Nghệ An
57.	Nguyễn Văn T.	1985	220032667	Tân Dân, Sóc Sơn, Hà Nội
58.	Nguyễn Xuân D.	1985	220077266	Vân Trường, Tiến Hải, Thái Bình
59.	Phạm Ngọc H.	1982	220026273	Tiểu khu 4- thị trấn Chợ Rã, Ba Bể, Bắc Kạn

60.	Lê Đồng L.	1981	220056189	Khu 7, Nam Hà, Quảng Yên, Quảng Ninh
61.	Lê Trọng K.	1971	213122015	Trà Bờ, Phan Sào Nam, Phù Cừ, Hưng Yên
62.	Phạm Thị H.	1971	220070094	Khu 7, Nam Hoà, Quảng Yên, Quảng Ninh
63.	Hoàng Thị S.	1960	220131402	Thiên Điểm, Phúc Lộc, Ba Bể, Bắc Kạn
64.	Nguyễn Thị L.	1960	220139937	Phúc Trạch, Thống Nhất, Thường Tín, Hà Nội
65.	Đinh Xuân Tr.	1977	220041259	Hồng Quang, Ứng Hòa, Hà Nội
66.	Bùi Thị M.	1974	220100415	Trung Hành, Đăng Lâm, Hải An, Hải Phòng
67.	Nguyễn Thị Nh.	1968	220047932	Song Mai, thành phố Bắc Giang, Bắc Giang
68.	Đỗ Thị L.	1965	220075913	Xóm 14, Thợ Nghiệp, Xuân Trường, Nam Định
69.	Hoàng Văn Th.	1977	220132899	Hoàng Long, Phú Yên, Hà Nội
70.	Lê Thị H.	1983	220136102	Vân Dương, thành phố Bắc Ninh, Bắc Ninh
71.	Lê Duy L.	1964	220145802	Hải Ninh, Nghi Sơn, Thanh Hóa
72.	Bùi Hữu N.	1980	220131418	Vân Du, Thạch Bàn, Thanh Hóa
73.	Hoàng Hữu B.	1954	220148761	Bảo Thanh, Phù Ninh, Phú Thọ

74.	Nguyễn Chí Ngh.	1984	220140866	An Bình, Nam Sách, Hải Dương
75.	Hà Thiêm H.	1988	220072289	Nà Búng, Quân Hà, Bạch Thông, Bắc Kạn
76.	Sào Sùn K.	1982	220035814	Huy Giáp, Bảo Lạc, Cao Bằng
77.	Hoàng Văn Th.	1976	220174294	Phúc Sen, Quảng Hòa, Cao Bằng
78.	Bùi Thị Minh Th.	1984	220115918	Tây Bắc, Hàng Trạm, Yên Thủy, Hòa Bình
79.	Trần Thị Th.	1965	220179468	Hải Hòa, Móng Cái, Quảng Ninh
80.	Hà Văn Đ.	1965	220030604	Mường Lang, Phù Yên, Sơn La
81.	Triệu Thị Th.	1970	220041687	Gia Lộc, Chi Lăng, Lạng Sơn
82.	Sùng A L.	1971	220163315	Chế Tạo, Mù Cang Chải, Yên Bái
83.	Đoàn Hải L.	2009	220133651	Cống Vị, Ba Đình, Hà Nội
84.	Thân Thị H.	1957	220227046	Hồng Thái, Việt Yên, Bắc Giang

Hà Nội, ngày 18 tháng 12 năm 2024

**NGƯỜI THỰC HIỆN
ĐỀ TÀI**

**GIÁO VIÊN
HƯỚNG DẪN**

**XÁC NHẬN CỦA
BỆNH VIỆN K**