

4. **Faber A và et al.** (2010), "Are low back pain and low physical capacity risk indicators for dropout among recently qualified eldercare workers? a follow-up study", *Scand J Public Health*. 38(8), tr. 810–816.

5. **Muaadh Abdulghani Ghaithan Al-samawi và**

**Higazi Mohammed Ahmed Abdallah Awad** (2015), "Prevalence of low back pain among nurses working in Elmak nimer university hospital - Shendi - Sudan 2015", *International Journal of Research - GRANTHAALAYAH*. 3(9), tr. 108-121.

## KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ EBV-DNA HUYẾT TƯƠNG SAU ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG

**PHẠM HUY TÂN, TRẦN HUY THỊNH, TRỊNH LÊ HUY, PHẠM THỊ BÍCH ĐÀO, NGUYỄN ĐÌNH PHÚC, TRẦN VĂN KHÁNH**  
*Trường Đại học Y Hà Nội*

### TÓM TẮT

Ung thư vòm mũi họng là loại ung thư hay gặp nhất trong các ung thư vùng tai mũi họng và đứng hàng thứ 5 trong 10 loại ung thư phổ biến ở Việt Nam. Nồng độ EBV-DNA huyết tương có vai trò là yếu tố tiên lượng độc lập trong Ung thư vòm mũi họng. Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: (1) Định lượng nồng độ EBV- DNA huyết tương sau điều trị hóa, xạ trị hoặc hóa xạ trị kết hợp của bệnh nhân Ung thư vòm mũi họng, (2) Tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ EBV- DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng điều trị của bệnh nhân Ung thư vòm mũi họng. Lựa chọn 119 bệnh nhân Ung thư vòm mũi họng, các bệnh nhân này đã được định lượng trước khi điều trị; Bệnh nhân sau đó được điều trị hóa, xạ trị hoặc hóa xạ trị kết hợp và được định lượng nồng độ EBV- DNA huyết tương sau điều trị bằng kỹ thuật realtime PCR; Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn của Recist. Kết quả cho thấy tỉ lệ EBV-DNA âm tính sau điều trị là 83,2%; 16,8% bệnh nhân có dương tính với EBV-DNA, trong đó số bản copies trung bình là  $5,16 \times 10^4$  copies/ml. Nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị có mối tương quan với mức độ đáp ứng,  $OR=14,0$  (95% CI 1,04-187,95),  $p < 0,01$ . Kết quả trên cho thấy phần lớn bệnh nhân Ung thư vòm mũi họng có nồng độ EBV-DNA trở về âm tính sau điều trị và nồng độ EBV DNA huyết tương sau điều trị có liên quan với mức độ đáp ứng.

**Từ khóa:** EBV- DNA, Ung thư vòm mũi họng.

### SUMMARY

**ASSESS THE POST TREATMENT PLASMA EBV-DNA CONCENTRATION IN NASOPHARYNX CANCER PATIENT AND ITS CORRELATION TO THE THERAPEUTIC RESPONSE**

*Nasopharynx cancer is the most common one among the head and neck cancers. It is the fifth in the 10 most common cancers in Vietnam. The plasma EBV-DNA plays an independent prognostic role in the disease. The study was aimed at two objectives (1) to*

*quantify the plasma EBV-DNA of nasopharynx cancer patients after chemotherapy, radiation or chemoradiation, (2) to study the correlation between post treatment plasma EBV-DNA and therapeutic response of nasopharynx cancer patients. 119 nasopharynx cancer patients were selected for this study, these patients were treated by chemotherapy, radiation or chemoradiation and quantified the post treatment plasma EBV-DNA by realtime PCR technique. The response was assessed by Recist criteria. The results showed rate of negative post treatment plasma EBV-DNA 83.2%; 16.8% remained positive after treatment. Mean of copies  $5.16 \times 10^4$  copies/ml. Post treatment plasma EBV-DNA correlated to the therapeutic response with  $OR=14.0$  (95%CI 1.04-187.95),  $p < 0.01$ . This study demonstrated that the post treatment plasma EBV-DNA of majority of nasopharynx cancer patients became negative and post treatment EBV-DNA concentration correlated to the therapeutic response.*

**Keywords:** Plasma EBV DNA, Nasopharynx cancer.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng (UTVMH) là một trong những loại ung thư phổ biến và mang tính khu vực [1]. Trên thế giới hàng năm có 80.000 trường hợp mới mắc, ở phía nam Trung Quốc tỉ lệ mắc cao 25/100000 dân, ở Mỹ và châu Âu tỉ lệ mắc thấp hơn 0,5÷2/100.000 dân. Ở Việt Nam, tỉ lệ mắc 5,2÷13,2/100.000 dân. Theo thống kê ung thư Hà Nội, UTVMH là loại ung thư hay gặp nhất trong các loại ung thư vùng tai mũi họng và đứng hàng thứ 5 trong 10 loại ung thư phổ biến ở Việt Nam.

Năm 2006, Leung và cs đã chứng minh nồng độ EBV-DNA huyết tương có vai trò là yếu tố tiên lượng độc lập. Năm 2007 Lin JC và cs công bố kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị, nêu lên vai trò là một yếu tố đánh giá đáp ứng với điều trị và tiên lượng nguy cơ tái phát UTVMH. Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về ung thư vòm và EBV nhưng chưa nghiên cứu định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương ở bệnh nhân UTVMH một cách đầy đủ sau điều trị để đánh giá đáp ứng với điều trị và tiên lượng nguy cơ tái phát UTVMH. Với mục đích khảo sát nồng độ EBV-DNA

Chịu trách nhiệm: Phạm Huy Tân  
Email: [nguyenhoangthanh@hmu.edu.vn](mailto:nguyenhoangthanh@hmu.edu.vn)  
Ngày nhận: 22/5/2017  
Ngày phản biện: 27/5/2017  
Ngày duyệt bài: 31/5/2017  
Ngày xuất bản: 20/6/2017

huyết tương sau điều trị của bệnh nhân UTMVH và so sánh với mức độ đáp ứng, hy vọng tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với mức độ đáp ứng điều trị trên bệnh nhân UTMVH, để góp phần dự đoán kết quả điều trị và tiên lượng bệnh chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với tên đề tài: "Khảo sát nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị của bệnh nhân UTMVH và mối tương quan với mức độ đáp ứng" với 2 mục tiêu:

1. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị hóa, xạ trị hoặc hóa xạ trị kết hợp của bệnh nhân UTMVH.

2. Tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng của bệnh nhân UTMVH.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

#### 1. Đối tượng

Các bệnh nhân được chẩn đoán UTMVH giai đoạn I ÷ IVa theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ như sau:

#### 2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Từ tháng 09/2013 đến tháng 09 năm 2016.

- Địa điểm: Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein Trường ĐHYHN, các cơ sở điều trị hóa xạ của Bệnh viện K, Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.

#### 3. Phương pháp

Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương

- Nồng độ dưới ngưỡng đo (< 300 copies/ml) được coi là âm tính với EBV-DNA.

- EBV-DNA dương tính khi xác định được nồng độ EBV-DNA  $\geq 300$  copies/ml.

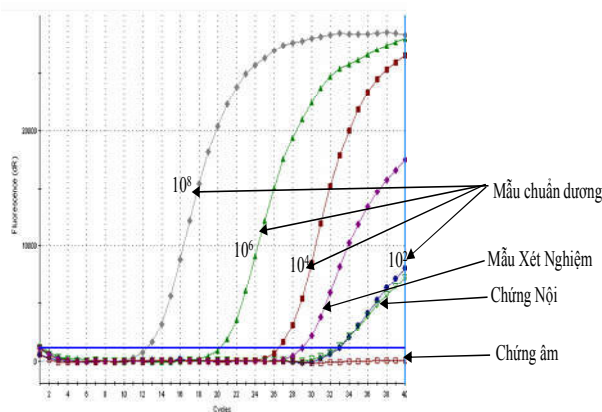
- Nồng độ trên ngưỡng đo được  $\geq 300$  copies/ml, được ghi nhận bằng nồng độ cụ thể.

#### 4. Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 12

- Xử lý số liệu bằng các thuật toán thống kê y học.  
- Khảo sát mối liên quan bằng thuật toán tính tỷ suất chênh OR.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Kết quả nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị



Hình 1. Kết quả realtime PCR định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương

Bệnh nhân có kết quả dương tính với EBV-DNA ở nồng độ  $3 \times 10^4$  copies/ml (độ pha loãng 50 lần)

Bảng 1. Kết quả EBV-DNA huyết tương sau điều trị

Nồng độ EBV-DNA sau điều trị	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ %
Âm tính	99	83,2
Dương tính	20	16,8
Tổng	119	100

Trung bình (của nhóm dương tính):  $5,16 \times 10^4$  copies/ml

Nhận xét: Trong 119 bệnh nhân được định lượng EBV-DNA sau khi điều trị kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân đều âm tính với EBV-DNA (83,2%), trong khi đó chỉ còn 16,8% bệnh nhân dương tính với EBV-DNA với số bản copies trung bình là  $5,16 \times 10^4$  copies/ml.

#### 2. Mối tương quan giữa EBV DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng

Bảng 2. Mối liên quan giữa EBV-DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng

Mức độ đáp ứng	Nồng độ EBV-DNA		OR	p
	Âm tính	Dương tính		
Đáp ứng hoàn toàn	77	11	-	-
Đáp ứng một phần	21	7	2,33 (0,79 – 6,87)	0,11
Không đáp ứng	1	2	14,0 (1,04 – 187,95)	0,009

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) giữa EBV-DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng. Những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn có nồng độ EBV-DNA âm tính cao hơn 14,0 lần những bệnh nhân không đáp ứng.

### BÀN LUẬN

#### 1. Nồng độ EBV-DNA sau điều trị

Mối quan hệ giữa UTMVH và EBV được chứng minh bằng sự có mặt của bộ gen virus trong nhân tế bào ung thư. Trước kia, người ta sử dụng kháng thể kháng EBV như là một yếu tố để chẩn đoán và tiên lượng UTMVH nhưng phương pháp này có giá thành cao, mất nhiều thời gian, có nguy cơ phơi nhiễm với yếu tố gây ung thư. Vì lý do đó, phương pháp Real Time PCR định lượng EBV DNA được giải phóng ra huyết thanh và huyết tương từ tế bào ung thư của bệnh nhân UTMVH ra đời có khả năng khắc phục được các nhược điểm trên.

Trong nghiên cứu này nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân sau điều trị đã được định lượng, kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân đều âm tính với EBV-DNA (83,2%), trong khi đó chỉ còn 16,8% bệnh nhân dương tính với EBV-DNA. Trong nhóm dương tính xác định được nồng độ cao nhất là  $3,2 \times 10^5$  copies/ml, nồng độ thấp nhất là  $1,6 \times 10^3$  copies/ml và nồng độ trung bình  $5,16 \times 10^4$  copies/ml.

Nồng độ EBV-DNA sau điều trị là yếu tố dự báo khả năng tái phát và nguy cơ di căn xa. Theo Leung và cs (2006) đã công bố, trong nhóm có nồng độ dương tính sau điều trị có 67% bệnh nhân phát hiện di căn xa. Theo Anthony T.C Chan và cs (2002) nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị còn được đánh giá quan trọng hơn nồng độ trước điều trị, dự báo khả năng vẫn còn tồn thương sau điều trị. Tác giả phân chia, nồng độ EBV-DNA  $\geq 500$  copies/ml được coi là nồng độ cao, nồng độ < 500 copies/ml được coi

là nồng độ thấp [2].

## 2. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng

Nồng độ EBV-DNA dương tính sau điều trị dự báo khả năng còn u tồn dư sau điều trị, ngược lại EBV-DNA âm tính sau điều trị dự báo tình trạng đáp ứng tốt với điều trị [2].

Khảo sát nồng độ EBV-DNA huyết tương các bệnh nhân sau điều trị và mối liên quan với tình trạng đáp ứng của bệnh UTMH chúng tôi ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa EBV-DNA huyết tương sau điều trị với mức độ đáp ứng. Những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn có nồng độ EBV-DNA âm tính cao hơn 14,0 lần những bệnh nhân không đáp ứng ( $p < 0,01$ ).

Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy nồng độ EBV-DNA còn lại sau điều trị cũng là một yếu tố tiên lượng cho tỉ lệ đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm.

Trong nghiên cứu của An (2011), cả 7 bệnh nhân đáp ứng toàn bộ không định lượng được EBV-DNA sau điều trị, 57 (73,1%) bệnh nhân đáp ứng một phần và 18 (54,5%) bệnh nhân có bệnh ổn định cũng có nồng độ EBV-DNA giảm tới mức không định lượng được. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào trong số 9 trường hợp bệnh tiến triển có nồng độ virus nhỏ hơn ngưỡng phát hiện [3]. Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm có EBV-DNA nhỏ hơn ngưỡng phát hiện được là 8,4 tháng so với 3,9 tháng của nhóm còn đo được EBV-DNA sau điều trị ( $p < 0,001$ ). Thời gian sống thêm toàn bộ của hai nhóm này lần lượt là 18,9 và 14,5 tháng với  $p < 0,001$ .

Nghiên cứu của Wang (2013) trên 210 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn IIB-IV cho thấy những bệnh nhân còn xác định được EBV-DNA sau điều trị có

thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn nhóm còn lại (33,3% so với 79,4%,  $p < 0,0001$ ). Kết quả về thời gian sống thêm không bệnh cũng ngắn hơn nhóm có nồng độ EBV-DNA dưới ngưỡng đo được (23,3% so với 75,6%,  $p < 0,0001$ ) [3].

## KẾT LUẬN

Trong 119 bệnh nhân được định lượng EBV-DNA sau khi điều trị kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân đều âm tính với EBV-DNA (83,2%), trong khi đó chỉ còn 16,8% bệnh nhân dương tính với EBV-DNA với số bản copies trung bình là  $5,16 \times 10^4$  copies/ml.

Nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ) với mức độ đáp ứng, những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn có nồng độ EBV-DNA âm tính cao hơn 14,0 lần những bệnh nhân không đáp ứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Triệu An và cs (1984): "Một vài khía cạnh trong ung thư vòm họng ở Việt Nam", *Y học thực hành số 4* (252) tháng 7/1984, tr.13.

2. Anthony T.C et al (2002): "Plasma Epstein-Barr Virus DNA and Residual Disease After Radiotherapy for Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma" *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 94, No. 21, November 6, 2002.

3. An X, Wang F.H, Ding P.R, Deng L, Jiang W.Q, Zhang L et al (2011). *Plasma Epstein-Barr virus DNA level strongly predicts survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy*. *Cancer*; 117: 3750-7.

4. Wang W.Y, Twu C.W, Chen H.H, Jiang R.S, Wu C.T, Liang K.L et al (2013). *Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels*. *Cancer*, 119: 963-70.

# ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI GIAN ĐẾN MỘT SỐ CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM HÓA SINH

NGUYỄN VĂN HỘI, NGUYỄN NGỌC CHÂU, HUỲNH QUANG THUẬN

*Bệnh viện Quân y 103*

TRƯƠNG THANH TÙNG - *Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa*

## TÓM TẮT

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, mặc dù xét nghiệm chỉ chiếm 5% chi phí y tế nhưng 60-70% các quyết định lâm sàng là dựa trên kết quả xét nghiệm và kết quả xét nghiệm quyết định loại hình điều trị cho bệnh nhân. Các yếu tố tác động đến kết quả xét nghiệm hóa sinh ở giai đoạn trước xét nghiệm bao gồm: thủ tục hành chính, việc lấy mẫu và xử lý mẫu, thời gian lấy mẫu, sử dụng các loại chất chống đông, thời gian bảo quản vận chuyển mẫu, thời gian tiến hành... để đánh giá ảnh hưởng của một số yếu tố tới

kết quả xét nghiệm hóa sinh nhằm giảm sai số nâng cao chất lượng xét nghiệm chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Ảnh hưởng của thời gian đến các chỉ số xét nghiệm hóa sinh". Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu so sánh tự đối chứng theo thời gian, các xét nghiệm đo giá trị các chỉ số hóa sinh tham gia khảo sát trong huyết tương ở các mẫu tại các thời điểm 15 phút, 1 giờ, 2 giờ và 3 giờ kể từ khi lấy máu đã cho bệnh nhân sau đó so sánh kết quả với kết quả của thời điểm ban đầu. Kết luận: Nồng độ glucose giảm dần theo thời gian, tại các thời điểm 1 giờ, 2 giờ và 3 giờ giảm lần lượt là: 3%; 12%; 22% so với thời điểm 15 phút sau khi lấy máu, giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Các xét nghiệm định lượng khác, xét nghiệm enzyme và điện giải thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

**Từ khóa:** Xét nghiệm hóa sinh.

Chịu trách nhiệm: Huỳnh Quang Thuận  
Email: huynhquangthuan2002@yahoo.com  
Ngày nhận: 22/5/2017  
Ngày phản biện: 27/5/2017  
Ngày duyệt bài: 31/5/2017  
Ngày xuất bản: 20/6/2017