

EPSTEIN BARR VIRUS AND NASOPHARYNGEAL CANCER

Tran Bao Ngoc^{1*}, Tran Thi Kim Phuong¹, Nguyen Thi Hoa¹, Le Thi Huong Lan²

¹TNU – University of Medicine and Pharmacy

²Thai Nguyen National Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 27/6/2022	Epstein-Barr virus, was discovered in 1964, up to now was believed to be associated with many cancers such as nasopharyngeal cancer, gastric cancer and malignant lymphoma... This review focuses on analyzing the advantages and disadvantages of Epstein-Barr virus testing techniques and their clinical application in the treatment of Epstein-Barr virus -positive nasopharyngeal cancer patients according to the motto of personalized medicine. We searched, analyzed and synthesized related articles on Pubmed. Results showed there have been many methods of Epstein-Barr virus testing from qualitative to quantitative, with different advantages/disadvantages, in which in situ hybridization and PCR are preferred. The treatment of nasopharyngeal cancer with positive Epstein-Barr virus is still based on radiotherapy alone (early stage disease) or radiation therapy combined chemotherapy (later stage), but Epstein-Barr virus load is related to prognostic factor, emerging immunotherapy has had promising results. Thus, based on its results, quantitative test is recommended for clinicians in the disease treatment and prognosis, especially in nasopharyngeal cancer.
Revised: 29/7/2022	
Published: 31/7/2022	
KEYWORDS	
EBV	
Cancer	
Testing	
Nasopharyngeal cancer	
Treatment	

EPSTEIN BARR VIRUS VÀ ỨNG DỤNG TRONG UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG

Trần Bảo Ngọc^{1*}, Trần Thị Kim Phương¹, Nguyễn Thị Hoa¹, Lê Thị Hương Lan²

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 27/6/2022	Virus Epstein-Barr, được phát hiện năm 1964, đến nay được cho là có liên quan đến nhiều bệnh lý ung thư như ung thư vòm mũi họng, ung thư dạ dày và u lympho ác tính... Mục tiêu của bài tổng quan này tập trung phân tích ưu, nhược điểm của các kỹ thuật xét nghiệm Epstein-Barr virus và ứng dụng trong lâm sàng điều trị các bệnh nhân ung thư vòm mũi họng có Epstein-Barr virus dương tính theo phương pháp sinh học phân tử. Chúng tôi đã tìm kiếm, phân tích, tổng hợp các bài báo liên quan trên Pubmed. Kết quả cho thấy đã và đang có nhiều phương pháp xét nghiệm Epstein-Barr virus từ định tính đến định lượng, với các ưu/nhược điểm khác nhau, trong đó lai tại chỗ và PCR được lựa chọn hơn cả. Việc điều trị ung thư vòm mũi họng có Epstein-Barr virus dương tính vẫn dựa trên xạ trị đơn thuần hoặc xạ trị kết hợp hóa trị, tuy nhiên tải lượng Epstein-Barr virus liên quan tiên lượng bệnh, liệu pháp miễn dịch mới nổi đã có kết quả đầy hứa hẹn. Như vậy, từ kết quả xét nghiệm định lượng đã khuyến nghị các nhà lâm sàng trong thực hành điều trị cũng như tiên lượng bệnh, đặc biệt trong ung thư vòm mũi họng.
Ngày hoàn thiện: 29/7/2022	
Ngày đăng: 31/7/2022	
TỪ KHÓA	
EBV	
Ung thư	
Xét nghiệm	
Ung thư vòm mũi họng	
Điều trị	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6216>

* Corresponding author. Email: tranbaongoc@tump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Virus Epstein Barr (EBV), còn được gọi là Human herpesvirus 4 (HHV4), là một loại gamma herpesvirus lây nhiễm phổ biến hơn 90% người lớn trên toàn cầu [1].

EBV cấu trúc gồm 4 phần: 1) Nhân chứa vật chất di truyền của virus là một sợi DNA kép bao gồm 172 kb. Sợi DNA của EBV chứa 60% là các base G và C. Cấu trúc của gen EBV gồm 4 phần: Chuỗi ngắn, đoạn lặp trong, chuỗi dài, đoạn lặp cuối. 2) Vỏ protein: bao quanh nhân gồm 162 capsomer tạo thành gói đối xứng 20 mặt với đường kính 100 nm. 3) 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. 4) 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 [2].

Kể từ khi được phát hiện vào năm 1964, EBV được cho là có liên quan đến một loạt các bệnh ung thư trên toàn cầu, như ung thư vòm mũi họng (UTVMH), u lympho ác tính, ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư vú... [3]-[9]. Năm 1997, EBV được phân loại là tác nhân gây ung thư nhóm 1 của Cơ quan Nghiên cứu Quốc tế về Ung thư (IARC) vì mối liên hệ nhân quả của nó với u lympho Burkitt, u lympho Hodgkin và UTVMH. Trong những năm gần đây, EBV cũng có liên quan đến các bệnh ung thư như u lympho ác tính tế bào T/NK, các phân nhóm của u lympho tế bào B lớn lan tỏa và ung thư biểu mô dạ dày. Ngoài ra, EBV còn gặp ở một số bệnh lành tính khác như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, đa xơ cứng và bạch sản dạng lông [3], [10].

Năm 1964, Epstein đã phát hiện EBV trong các trường hợp u lympho Burkitt [11]. Mối liên quan gần nhất của nhiễm EBV với các khối u ở người là với UTVMH loại không biệt hóa, bệnh “đặc hữu” (endemic) ở miền nam Trung Quốc và Đông Nam Á [12]. Các loại kháng thể kháng EBV, cả IgG và IgA ở huyết thanh bệnh nhân UTVMH cao hơn 8-10 lần những bệnh nhân ung thư khác hoặc người khỏe về lâm sàng. Những kháng thể kháng kháng nguyên EBV là VCA (kháng nguyên vỏ), EA-D (kháng nguyên sớm) và EBNA (kháng nguyên nhân) của virus đã được phát hiện. 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 [13]. Xét nghiệm này rất có giá trị dùng để phát hiện những cá thể có nguy cơ cao với UTVMH [14]. Mối liên quan này được khẳng định thêm bởi việc phát hiện sự có mặt của DNA của EBV trong những mẫu sinh thiết UTVMH bằng kỹ thuật lai tại chỗ (ISH-in situ hybridization). Thêm nữa, gần đây bản sao các gen của EBV là EBER, EBNA1 và LMP-1, LMP-2 đã được tìm thấy ở hầu hết các mẫu sinh thiết UTVMH hoặc ở tổn thương quá sản tại biểu mô vòm họng gồm những dòng tiền ác tính của tế bào nhiễm EBV, phù hợp với giả thuyết cho rằng EBV là yếu tố khởi phát trong cả quá trình gồm nhiều giai đoạn dẫn đến sự phát triển của UTVMH [13], [15].

Bài tổng quan này với mục tiêu phân tích ưu/nhược điểm của các kỹ thuật xét nghiệm EBV và cập nhật ứng dụng điều trị UTVMH với các bệnh nhân biểu hiện dương tính với EBV.

2. Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán EBV

Sự hiện diện của EBV bên trong khối u cho thấy nó có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh trong các bệnh liên quan đến EBV. Do đó, EBV có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học để chẩn đoán và đánh giá sự lan tràn của khối u cũng như theo dõi điều trị. Vì lý do này, xét nghiệm EBV trong phòng thí nghiệm và xác định các sản phẩm gen của virus này trở nên cần thiết vì EBV được coi là một chất chỉ điểm khối u hữu ích [16]. Hiện nay, có một số phương pháp chẩn đoán để phát hiện EBV, bao gồm các phương pháp chẩn đoán phân tử và huyết thanh, mặc dù mỗi phương pháp đều có những hạn chế riêng (Bảng 1).

Bảng 1. Ưu, nhược điểm của các phương pháp xét nghiệm EBV [3]

Phương pháp	Ưu điểm	Nhược điểm
Phương pháp phân tử (PCR và các phương pháp khuếch đại)	1) Khả năng phân biệt giữa những người mang mầm bệnh khỏe mạnh và bệnh nhân mắc bệnh liên quan đến EBV dựa trên tải lượng virus (thấp)	1) Có thể tạo ra kết quả dương tính giả do lưu trữ mẫu máu không đúng cách và âm tính

Phương pháp	Ưu điểm	Nhược điểm
nucleic khác)	hoặc cao); 2) Nguy cơ ô nhiễm thấp và giảm chi phí lao động và thời gian quay vòng trong qPCR-Real-time PCR (phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase thời gian thực); 3) Cho phép định lượng EBV DNA để theo dõi tình trạng bệnh; 4) Nhanh chóng (trong vòng 1 đến 2 ngày); 5) Đáng tin cậy hơn các phương pháp huyết thanh học về đánh giá tình trạng EBV ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch; 6) Đối với can thiệp sớm, nó rất hữu ích trong việc sàng lọc đối tượng nguy cơ cao và theo dõi EBV kích hoạt lại; 7) Độ nhạy và độ đặc hiệu cao.	giả do sự hiện diện của men nucleaza; 2) Thiếu tiêu chuẩn hóa; 3) Đắt tiền; 4) Yêu cầu thiết bị đặc biệt.
Lai tại chỗ (ISH-in situ hybridization)	1) Khả năng xác định bản sao EBV DNA hoặc EBER trong các khối u liên quan đến EBV; 2) Xét nghiệm xác nhận EBV có độ tin cậy cao (tiêu chuẩn vàng chẩn đoán EBV).	1) Chỉ áp dụng cho các tế bào; 2) Yêu cầu kỹ năng đặc biệt; 3) Có thể phản tác dụng do sự giao thoa mô học giữa những người không thuộc Hodgkin và ung thư Hodgkin; 4) EBER được điều hòa trong bệnh bạch sản dạng lỏng.
Kiểm tra kháng thể dị dòng	1) Có thể đo lường các kháng thể dị dòng được giải phóng chống lại protein siêu vi huyết thanh; 2) Có thể phân biệt giữa nhiễm trùng sơ cấp muộn và sự kích hoạt lại; 3) Hiệu quả về chi phí và dễ thực hiện.	1) Ít nhạy hơn và ít đặc hiệu hơn (đặc biệt ở trẻ em); 2) Khả năng kết quả dương tính giả trong một số trường hợp bệnh tự miễn; 3) Khả năng âm tính giả cao ở trẻ em.
IFA (immunofluorescence assays-xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang)	1) Phương pháp tiêu chuẩn vàng; 2) Độ đặc hiệu cao; 3) Cho phép phân chia giai đoạn nhiễm EBV.	1) Mức độ thay đổi cao; 2) Thiếu tiêu chuẩn hóa; 3) Chẩn đoán tương đương nhiễm EBV cấp tính.
EIA hay ELISA (Enzyme Immunoassay hay Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)	1) Phương pháp nhanh chóng; 2) Độ nhạy hơn IFA; 3) Thích hợp cho tự động hóa; 4) Không tốn kém; 5) Ít thời gian thực hành hơn.	1) Ít đặc hiệu hơn; 2) Khó khăn trong giai đoạn lây nhiễm EBV (huyết thanh bệnh nhân đơn lẻ); 3) Thiếu tiêu chuẩn hóa; 4) Chẩn đoán tương đương nhiễm trùng EBV cấp tính.
CLIA (Chemiluminescent Immuno Assay-xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang)	Độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc phân biệt nhiễm trùng nguyên phát (thoáng qua) từ lần nhiễm trùng trước đây.	Yêu cầu xác nhận thêm.
Phân tích đánh dấu miễn dịch	1) Độ đặc hiệu cao; 2) Phương pháp đã được xác nhận; 3) Khả năng phát hiện giai đoạn nhiễm EBV từ huyết thanh; 4) Phát hiện các kháng thể đặc hiệu EBV chống lại một số kháng nguyên.	1) Thiếu tiêu chuẩn hóa các điều kiện đệm, sự kết hợp của các kháng nguyên tái tổ hợp và ly giải từ các dòng tế bào; 2) Đắt.

Phương pháp	Ưu điểm	Nhược điểm
Thử nghiệm ái lực của Immunoglobulin G (IgG)	1) Thử nghiệm xác nhận cho kết quả trung gian; 2) Chỉ định thời kỳ lây nhiễm sơ cấp; 3) Phân biệt hoạt động với nhiễm trùng trong quá khứ.	1) Phụ thuộc vào tỷ lệ trưởng thành của từng cá nhân kháng thể; 2) Không hữu ích ở trẻ sơ sinh (do kháng thể mẹ).
Nuôi cấy tế bào virus	Một phương pháp chính xác và bán định lượng.	1) Đắt tiền và tốn thời gian (4-8 tuần). 2) Chỉ được thực hiện trong các phòng thí nghiệm đặc biệt; 3) Yêu cầu nhân viên được đào tạo.

Mặc dù thực tế lai tại chỗ (ISH) là phương pháp tiêu chuẩn vàng để phát hiện các ung thư biểu mô liên quan đến EBV với độ nhạy 100%, song cần xác định phân tử DNA của virus, RNA và tải lượng virus EBV hiện đang được sử dụng trong đánh giá lâm sàng về EBV liên quan đến khối u nhiễm trùng [16], [17]. Trong khi nuôi cấy virus có thể được sử dụng như một phương pháp bán định lượng thay thế, song nó không thích hợp trong các phòng xét nghiệm lâm sàng do chi phí cao, thời gian quay vòng chậm và nhu cầu được đào tạo nhân sự [18]. Tuy nhiên, các xét nghiệm chính xác trong phòng thí nghiệm để phát hiện EBV là điều quan trọng trong nghiên cứu dịch tễ học. Từ góc độ lâm sàng, xét nghiệm EBV sẽ giúp xác định chính xác chẩn đoán bệnh nhân. Hơn nữa, với các phương pháp chẩn đoán khác nhau sẵn có, việc phát hiện EBV cũng hỗ trợ trong quá trình theo dõi điều trị và tiên lượng các bệnh liên quan đến EBV [17], [19].

Xét nghiệm VCA (IgG và IgM) và EBNA-1 IgG trong mẫu huyết thanh thường đủ để chẩn đoán tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Trong trường hợp có kết quả nghi ngờ, các xét nghiệm khác, chẳng hạn như PCR, Western blot, xét nghiệm kháng thể dị dòng và kiểm tra khuếch đại được khuyến khích. Mặc dù tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhiễm EBV chính vẫn là IFA, song EIA được coi là một giải pháp thay thế tốt về độ nhạy và độ đặc hiệu. Gần đây, phương pháp được lựa chọn trong chẩn đoán các bệnh liên quan đến EBV là xác định tải lượng virus EBV bằng PCR. Giá trị chẩn đoán của PCR đã góp phần đưa nhanh xét nghiệm này thành thực hành thường quy như một phương pháp được lựa chọn trong chẩn đoán sớm các bệnh khác nhau liên quan đến EBV, theo dõi hiệu quả của liệu pháp điều trị và tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, thông tin bổ sung và đánh giá tình trạng của bệnh nhân tốt hơn có thể được thực hiện bằng cách kiểm tra sự biểu hiện của gen EBV liên quan bằng cách sử dụng các phương pháp định lượng như qPCR ngoài việc đo tải lượng EBV. Các phương pháp định lượng sẽ giúp hiểu cơ chế bệnh sinh của các bệnh liên quan đến EBV và kiểm soát bệnh nhân có tải lượng virus cao. Hiện tại, ung thư liên quan đến EBV được chẩn đoán chính xác bằng EBER-ISH (sử dụng mẫu sinh thiết) và xét nghiệm tải lượng virus EBV (sử dụng mẫu máu) [3] (Bảng 2).

Bảng 2. Tỷ lệ dương tính EBV trong các mẫu khác nhau [20]

Quốc gia	Loại mẫu	Cỡ mẫu	Tỷ lệ % EBV dương tính	Phương pháp sử dụng	Năm
Colombia	Nước bọt	100	60	PCR lồng nhau	2018
Serbia	Mẫu mô	80	46,6	PCR lồng nhau	2016
Trung Quốc	Huyết tương	1318	5,2	qPCR	2013
Ai Cập	Mẫu mô	84	39	PCR lồng nhau	2017
Ấn Độ	Huyết thanh	40	92,5	PCDE và PCR	2016

Tuy nhiên, cần có thêm bằng chứng và sự đồng thuận để tiêu chuẩn hóa các quy trình xét nghiệm, chẳng hạn như loại mẫu, chuẩn bị, thiết kế môi/thăm dò, thiết bị, các bước thực hiện, đơn vị báo cáo và ngưỡng can thiệp. Do đó, mục tiêu chính trong tương lai là chuẩn hóa các xét nghiệm này để phát hiện chính xác EBV. Có khả năng là những đổi mới hơn nữa, chẳng hạn như

xét nghiệm proteomics và lập hồ sơ biểu hiện gen, sẽ tiết lộ các mô hình biểu hiện gen người và virus tương ứng với chẩn đoán, tiên lượng và kết quả điều trị liên quan EBV.

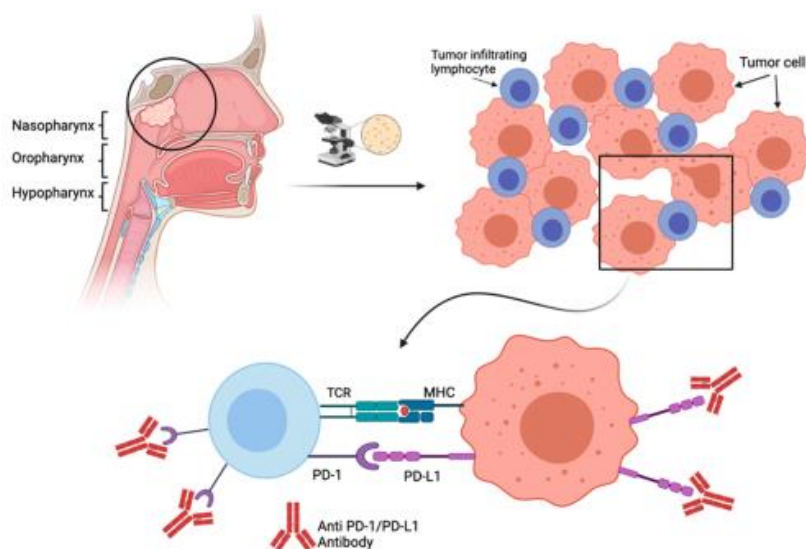
3. Ứng dụng lâm sàng điều trị ung thư vòm mũi họng EBV dương tính

Việc điều trị UTMH đang tiếp tục có những tiến bộ nhờ sự hiểu biết sâu sắc hơn về quá trình bệnh. Bệnh có độ nhạy cao với xạ trị (XT), hiện được coi là phương thức chính cho bệnh giai đoạn sớm, không di căn. Phương pháp xạ trị điều biến liều (IMRT), có thể cung cấp chính xác liều lượng bức xạ cao mà không ảnh hưởng nhiều đến các cấu trúc lành tính lân cận, đã thay thế phương pháp xạ trị 2D và 3D thông thường, đồng thời cải thiện kiểm soát bệnh tại vùng cũng như làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ [21].

Tuy nhiên, người ta ước tính rằng có tới 70% bệnh nhân UTMH được chẩn đoán ban đầu khi đã ở giai đoạn muộn. Do đó, nếu XT đơn thuần thường không đủ để kiểm soát bệnh tiến triển. Các nghiên cứu đã cho thấy sống thêm được cải thiện với các phác đồ kết hợp hóa trị và XT. Nghiên cứu Intergroup-0099 mang tính bước ngoặt được thực hiện vào năm 1998 cho thấy sống thêm được cải thiện khi hóa xạ trị đồng thời so với chỉ dùng XT đơn thuần [22]. Các phân tích gộp sâu hơn (MAC-NPC-1 và MAC-NPC-2) đã chứng minh lợi ích sống thêm đáng kể khi sử dụng hóa xạ trị đồng thời có/không có hóa trị bổ trợ so với XT, sau đó hóa trị bổ trợ không thấy cải thiện sống thêm trong UTMH [23], [24].

Bước đột phá ban đầu của hóa trị tấn công (với mục tiêu chung là cải thiện độ nhạy của khối u với các phương pháp điều trị tiếp theo bằng cách loại bỏ vi di căn cũng như giảm gánh nặng bệnh tật [25]) để điều trị UTMH giai đoạn muộn đã đạt được kết quả tương đương như điều trị các ung thư đầu cổ khác. Hai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II đã được tiến hành và hoàn thành vào giữa những năm 2000. Hui và cộng sự đã sử dụng docetaxel-cisplatin làm phác đồ tân bổ trợ và nhận thấy có ý nghĩa thống kê về cải thiện sống thêm toàn bộ 3 năm, nhưng không cải thiện sống thêm không bệnh ở 65 người tham gia ngẫu nhiên [26]. Một trong những thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III đầu tiên nghiên cứu hóa trị tân bổ trợ trong UTMH công bố năm 2015 bởi Tan và cộng sự với 180 người tham gia ngẫu nhiên đã không phát hiện ra sự khác biệt về thời gian sống thêm ở hai nhóm [27]. Gần đây vào năm 2016, Sun và cộng sự công bố một nghiên cứu lớn, đa trung tâm ở giai đoạn III thu nhận 480 bệnh nhân UTMH được chọn ngẫu nhiên so sánh hóa trị tấn công với hóa xạ trị đồng thời. Các kết quả cho thấy sống thêm không bệnh cũng như toàn bộ được cải thiện ở nhóm điều trị so với nhóm chứng [28]. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III gần đây nhất, được công bố bởi Zhang và cộng sự vào tháng 5/2019 cho thấy cải thiện lợi ích sống thêm khi sử dụng liệu pháp tân bổ trợ bằng gemcitabine. Tổng cộng 480 bệnh nhân UTMH giai đoạn muộn (III hoặc IV) được chọn ngẫu nhiên để nhận gemcitabine tân bổ trợ cộng với hóa xạ trị đồng thời so với hóa xạ trị đồng thời đơn thuần [29]. Nghiên cứu này trái ngược với kết quả tiêu cực được báo cáo bởi Tan đã mô tả trước đó. Tất nhiên, có sự gia tăng độc tính liên quan đến điều trị từ liệu pháp hóa trị tân bổ trợ có thể gây nguy cơ cao hơn về giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhiễm độc thận và buồn nôn/nôn [30], [31]. Đến thời điểm hiện tại, chưa có sự đồng thuận cuối cùng nào liên quan đến cường độ tối ưu của các phác đồ hóa trị tân bổ trợ [32].

Gần đây, môi trường vi mô khối u (the tumor microenvironment-TME) đã được quan tâm. Nhiều nghiên cứu đã tìm cách mô tả tốt hơn TME của UTMH với hy vọng tìm ra các dấu ấn sinh học có thể có cả giá trị tiên lượng và dự báo. EBV là một yếu tố sinh bệnh UTMH và liên quan đến thâm nhiễm tế bào lympho nặng ở cấp độ vi thể trong các mô bình thường của vật chủ [33]. Các nghiên cứu đã phát hiện ra sự khác biệt trong TME giữa các bệnh nhân UTMH. Một số trường hợp có TME giàu miễn dịch, bao gồm nồng độ cao của các tế bào miễn dịch vật chủ (tế bào T, tế bào B, đại thực bào) cũng như tăng biểu hiện của các protein ức chế chốt kiểm tra như phối tử được lập trình 1 (PD-L1) và yếu tố tăng trưởng biến đổi (TGF)-beta [34]-[36] (Hình 1). Người ta giả thuyết rằng những bệnh nhân UTMH giàu miễn dịch có thể có kết quả thuận lợi và dễ dàng hơn để nhắm mục tiêu bởi các liệu pháp mới như liệu pháp miễn dịch. Độc giả tham khảo bài báo đã xuất bản gần đây về đánh giá toàn diện về sự phức tạp của TME trong UTMH [34].



Hình 1. Môi trường vi mô khối u của UTMH giàu miễn dịch. UTMH thường được kết hợp với thâm nhiễm tế bào lympho trong một môi trường mô học. Các tế bào khối u biểu hiện mức độ cao của PD-L1 như một cách để trốn tránh sự thích nghi hệ thống miễn dịch, từ đó đóng vai trò là mục tiêu cho các liệu pháp điều hòa miễn dịch [37]

Điều trị UTMH di căn đã phát triển theo thời gian cùng với sự tiến bộ của các liệu pháp đột phá. Các phác đồ hóa trị dựa trên platinum vẫn là phương pháp điều trị hàng đầu. Tuy nhiên, những phát triển gần đây trong lĩnh vực liệu pháp miễn dịch đã đóng góp các phương pháp điều trị mới đầy hứa hẹn. Các nguyên tắc của liệu pháp miễn dịch trong điều trị UTMH di căn hoặc dai dẳng, cùng với đó là các chiến lược tiêm chủng phòng nhiễm EBV, liệu pháp tế bào T và miễn dịch phong tỏa chốt kiểm soát. Các thử nghiệm giai đoạn 1 ở Mỹ và Anh đã chứng minh sự phát triển của tế bào lympho T đặc hiệu EBNA1 và LMP2 [38]. Các nhà khoa học đang tiến hành thử nghiệm giai đoạn 2 và đang hoàn tất việc thu thập dữ liệu (NCT01094405).

Gần đây, các liệu pháp phong tỏa chốt kiểm soát miễn dịch đã đạt được những bước đột phá lớn trong điều trị UTMH. PD-L1, một protein xuyên màng (có mặt tại màng tế bào ung thư), được lập trình là một phát hiện đặc trưng của các khối u ác tính liên quan đến EBV (Hình 1). Việc sử dụng kháng thể đơn dòng đối với các thụ thể PD-1 đích đã cho thấy kết quả lâm sàng thuận lợi cho UTMH di căn hoặc bệnh dai dẳng qua nhiều nghiên cứu [39]-[41].

Dấu ấn sinh học liên quan duy nhất với UTMH là EBV. Hiện có các nghiên cứu đã đánh giá vai trò của quá trình methyl hóa DNA, biểu hiện miRNA và DNA EBV về dự đoán kết quả tiên lượng. Bằng chứng mới nổi đã chỉ ra tầm quan trọng của biểu sinh trong quá trình sinh ung thư. Sự methyl hóa DNA là một thay đổi biểu sinh phổ biến và những thay đổi methyl hóa có thể dẫn đến bất hoạt biểu hiện gen. Đã có bằng chứng cho thấy sự methyl hóa gen trong biểu mô tế bào có thể dẫn đến chất sinh ung thư của UTMH [42]. Jiang và cộng sự đã xác định bằng 6 gen methyl hóa có đáp ứng kém với hóa xạ trị đồng thời và do đó có liên quan đến kết quả sống thêm kém ở UTMH [43]. Ngoài ra, rối loạn điều hòa miRNA đã được xác định là một yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh hình thành ung thư. Nhiều miRNA của con người đã được phát hiện có vai trò quan trọng trong việc điều hòa chu kỳ tế bào, tăng sinh tế bào và quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và hình thành mạch khối u [44]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rối loạn điều hòa các trình tự miRNA cụ thể có thể dự đoán độ nhạy với XT [45] và nhạy với hóa chất [46]. Các xét nghiệm PCR thời gian thực đã được tạo ra để định lượng lượng DNA EBV không có tế bào trong máu. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ cao của DNA EBV có liên quan với tiên lượng kém hơn [47]. Hơn nữa, mức EBV DNA sau xạ trị cũng có thể tương quan với tỷ lệ tái phát và đã được nghiên cứu như một dấu hiệu để giám sát bệnh [48]. Điều này đặt ra câu hỏi liệu

nồng độ DNA không có tế bào có thể được sử dụng để cá nhân hóa các phương pháp điều trị trong thời gian thực. Chan và cộng sự là những người đầu tiên thực hiện một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về việc sử dụng EBV DNA để hướng dẫn các quyết định về quản lý hóa trị hỗ trợ sau XT [49]. Mặc dù nghiên cứu này không thể phát hiện sự khác biệt về kết quả đối với hóa trị hỗ trợ dựa trên dấu ấn sinh học so với các quan sát riêng lẻ, song nó đã lập luận cho cách tiếp cận mới sử dụng phản ứng DNA EBV trong điều trị để phân tầng nguy cơ và xử lý cá nhân hóa. Chúng ta đang chờ đợi kết quả của một thử nghiệm lâm sàng (NCT02135042) đang nghiên cứu giảm cường độ điều trị toàn thân dựa trên mức DNA EBV sau hóa xạ trị đồng thời. Khi dữ liệu mới xuất hiện, việc triển khai EBV DNA và các phương pháp tiếp cận dấu ấn sinh học khác có thể kéo theo một kỷ nguyên y học cá thể hóa mới cho UTMH.

4. Kết luận

Mặc dù đã có khá nhiều kỹ thuật xét nghiệm định tính/định lượng EBV trong UTMH với các ưu, nhược điểm khác nhau. Song tới hiện tại, ung thư liên quan đến EBV được chẩn đoán chính xác bằng EBER-ISH (sử dụng mẫu sinh thiết) và xét nghiệm tải lượng virus EBV (sử dụng mẫu máu) bằng PCR được áp dụng phổ biến hơn cả do những ưu việt vượt trội.

Điều trị UTMH liên quan đến EBV tiếp tục phát triển theo thời gian. Trong khi XT vẫn là điều trị quy ước khi bệnh biểu hiện tại chỗ, hóa trị tân bổ trợ sau đó là hóa xạ trị đồng thời đã ra đời như là tiêu chuẩn chăm sóc cho UTMH giai đoạn muộn hơn. Nghiên cứu đang được thực hiện nhằm mục đích tối ưu hóa các phác đồ tân bổ trợ, với hy vọng giảm thiểu độc tính liên quan đến điều trị. Liệu pháp miễn dịch cũng bắt đầu đóng vai trò quan trọng hơn trong việc kiểm soát UTMH tái phát và di căn. Các nghiên cứu hiện tại đã chỉ ra tác động tích cực của liệu pháp miễn dịch, đáng chú ý nhất là các cơ quan điều chỉnh chốt kiểm tra miễn dịch như thuốc ức chế PD-1, với các trường hợp UTMH điều trị vớt vát hoặc đã di căn. Các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra cố gắng để mô tả vai trò của liệu pháp miễn dịch đồng thời với hóa trị liệu. Khi các dấu ấn sinh học khối u mới xuất hiện, nghiên cứu trong tương lai là cần thiết để dự đoán tốt hơn đáp ứng của liệu pháp miễn dịch đối với các chất chỉ điểm khối u cụ thể.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn PGS.TS. Trần Bảo Ngọc, Trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên, là chủ nhiệm đề tài cấp Bộ B2022-TNA-29, “Nghiên cứu nồng độ EBV-DNA huyết tương ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng trước và sau xạ trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên” đã cung cấp thông tin hoàn thành bài tổng quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] S. K. Dunmire, P. S. Verghese, and H. H. Balfour, “Jr. Primary Epstein-Barr virus infection,” *J Clin Virol.*, vol. 102, pp. 84-92, 2018, doi: 10.1016/j.jcv.2018.03.001.
- [2] S. A. Connolly, T. S. Jardetzky, and R. Longnecker, “The structural basis of herpesvirus entry,” *Nat Rev Microbiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 110-121, 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00448-w.
- [3] M. A. H. AbuSalah, S. H. Gan, M. A. I. Al-Hatamleh, A. A. Irekeola, R. H. Shueb, and C. Y. Yean, “Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus,” *Pathogens*, vol. 9, no. 3, 2020, doi: 10.3390/pathogens9030226.
- [4] J. Yang, Z. Liu, B. Zeng, G. Hu, and R. Gan, “Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype,” *Cancer Lett.*, vol. 495, pp. 191-199, 2020, doi: 10.1016/j.canlet.2020.09.019.
- [5] S. Bedri, A. A. Sultan, M. Alkhalaf, A. E. Al Moustafa, and S. Vranic, “Epstein-Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: a mini review,” *Hum Vaccin Immunother*, vol. 15, no. 3, pp. 603-610, 2019, doi: 10.1080/21645515.2018.1543525.
- [6] M. Vockerodt, L. F. Yap, C. Shannon-Lowe *et al.*, “The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma,” *J Pathol.*, vol. 235, no. 2, pp. 312-22, 2015, doi: 10.1002/path.4459.
- [7] J. T. Schiller and D. R. Lowy, “An Introduction to Virus Infections and Human Cancer,” *Recent Results Cancer Res.*, vol. 217, pp. 1-11, 2021, doi:10.1007/978-3-030-57362-1_1.

- [8] J. F. M. Almeida, K. C. Peres, E. S. Teixeira, L. Teodoro, I. F. D. Bo, and L. S. Ward, "Epstein-Barr Virus and Thyroid Cancer," *Crit Rev Oncog.*, vol. 24, no. 4, pp. 369-377, 2019, doi: 10.1615/CritRevOncog.2019031618.
- [9] C. Arias-Calvachi, R. Blanco, G. M. Calaf, and F. Aguayo, "Epstein-Barr Virus Association with Breast Cancer: Evidence and Perspectives," *Biology (Basel)*, vol. 11, no. 6, 2022, doi: 10.3390/biology11060799.
- [10] L. S. Young, L. F. Yap, and P. G. Murray, "Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises," *Nat Rev Cancer*, vol. 16, no. 12, pp. 789-802, 2016, doi: 10.1038/nrc.2016.92.
- [11] M. A. Epstein, B. G. Achong, and Y. M. Barr, "Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma," *Lancet*, vol. 1, no. 7335, pp. 702-703, 1964, doi:10.1016/s0140-6736(64)91524-7.
- [12] K. W. Lo, K. F. To, and D. P. Huang, "Focus on nasopharyngeal carcinoma," *Cancer Cell*, vol. 5, no. 5, pp. 423-428, 2004, doi:10.1016/s1535-6108(04)00119-9.
- [13] S. W. Tsao, C. M. Tsang, and K. W. Lo, "Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma," *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, vol. 372, no. 1732, 2017, doi: 10.1098/rstb.2016.0270.
- [14] S. Yang, S. Wu, J. Zhou, and X. Y. Chen, "Screening for nasopharyngeal cancer," *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. 11, p. CD008423, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD008423.pub2.
- [15] L. S. Young and C. W. Dawson, "Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma," *Chin J Cancer*, vol. 33, no. 12, pp. 581-590, 2014, doi: 10.5732/cjc.014.10197.
- [16] M. L. Gulley and W. Tang, "Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease," *J Mol Diagn.*, vol. 10, no. 4, pp. 279-292, 2008, doi: 10.2353/jmoldx.2008.080023.
- [17] N. K. Fanaian, C. Cohen, S. Waldrop, J. Wang, and B. M. Shehata, "Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA: automated in-situ hybridization (ISH) compared with manual ISH and immunohistochemistry for detection of EBV in pediatric lymphoproliferative disorders," *Pediatr Dev Pathol.*, vol. 12, no. 3, pp. 195-199, 2019, doi: 10.2350/07-07-0316.1.
- [18] M. L. Gulley "Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases," *J Mol Diagn.*, vol. 3, no. 1, pp. 1-10, 2011, doi:10.1016/S1525-1578(10)60642-3.
- [19] M. L. Gulley, S. L. Glaser, F. E. Craig *et al.*, "Guidelines for interpreting EBER in situ hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma," *Am J Clin Pathol.*, vol. 117, no. 2, pp. 259-267, 2002, doi: 10.1309/MMAU-0QYH-7BHA-W8C2.
- [20] M. K. Smatti, D. W. Al-Sadeq, N. H. Ali, G. Pintus, H. Abou-Saleh, and G. K. Nasrallah, "Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update," *Front Oncol.*, vol. 8, p. 211, 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
- [21] S. H. Moon, K. H. Cho, C. G. Lee *et al.*, "IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma : Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06)," *Strahlenther Onkol.*, vol. 192, no. 6, pp. 377-385, 2016, doi: 10.1007/s00066-016-0959-y.
- [22] M. Al-Sarraf, M. LeBlanc, P. G. Giri *et al.*, "Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099," *J Clin Oncol.*, vol. 16, no. 4, pp. 1310-1317, 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1310.
- [23] B. Baujat, H. Audry, J. Bourhis *et al.*, "Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 64, no. 1, pp. 47-56, 2006, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.037.
- [24] P. Blanchard, A. Lee, S. Marguet *et al.*, "Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis," *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 6, pp. 645-455, 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70126-9.
- [25] M. Gau, A. Karabakian, T. Reverdy, E. M. Neidhardt, and J. Fayette, "Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies," *Oral Oncol.*, vol. 95, pp. 164-169, 2019, doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.015.
- [26] E. P. Hui, B. B. Ma, S. F. Leung *et al.*, "Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma," *J Clin Oncol.*, vol. 27, no. 2, pp. 242-249, 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.18.1545.
- [27] T. Tan, W. T. Lim, K. W. Fong *et al.*, "Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced

- nasopharyngeal carcinoma,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 91, no. 5, pp. 952-960, 2015, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.002.
- [28] Y. Sun, W. F. Li, N. Y. Chen *et al.*, “Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 11, pp. 1509-1520, 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30410-7.
- [29] Y. Zhang, L. Chen, G. Q. Hu *et al.*, “Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma,” *N Engl J Med.*, vol. 381, no. 12, pp. 1124-1135, 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1905287.
- [30] M. A. Hennessy and P. G. Morris, “Induction treatment prior to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: triplet or doublet chemotherapy?” *Anticancer Drugs*, vol. 31, no. 2, pp. 97-100, 2020, doi: 10.1097/CAD.0000000000000867.
- [31] T. Hu, L. Fang, L. Shi, W. Wang, and Y. Huang “Survival benefit of induction chemotherapy in treatment for stage III or IV locally advanced nasopharyngeal carcinoma - An updated meta-analysis and systematic review,” *Am J Otolaryngol.*, vol. 42, no. 5, p. 102973, 2021, doi: 10.1016/j.amjoto.2021.102973.
- [32] Y. P. Chen, A. T. C. Chan, Q. T. Le, P. Blanchard, Y. Sun, and J. Ma, “Nasopharyngeal carcinoma,” *Lancet*, vol. 394, no. 10192, pp. 64-80, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0.
- [33] S. C. M. Huang, S. W. Tsao, and C. M. Tsang, “Interplay of Viral Infection, Host Cell Factors and Tumor Microenvironment in the Pathogenesis of Nasopharyngeal Carcinoma,” *Cancers (Basel)*, vol. 10, no. 4, 2018, doi: 10.3390/cancers10040106.
- [34] Y. P. Chen, J. W. Lv, Y. P. Mao *et al.*, “Unraveling tumour microenvironment heterogeneity in nasopharyngeal carcinoma identifies biologically distinct immune subtypes predicting prognosis and immunotherapy responses,” *Mol Cancer.*, vol. 20, no. 1, p. 14, 2021, doi: 10.1186/s12943-020-01292-5.
- [35] T. Ono, K. Azuma, A. Kawahara *et al.*, “Prognostic stratification of patients with nasopharyngeal carcinoma based on tumor immune microenvironment,” *Head Neck*, vol. 40, no. 9, pp. 2007-2019, 2018, doi: 10.1002/hed.25189.
- [36] L. Zhang, K. D. MacIsaac, T. Zhou *et al.*, “Genomic Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma Reveals TME-Based Subtypes,” *Mol Cancer Res.*, vol. 15, no. 12, pp. 1722-1732, 2017, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0134.
- [37] F. Yu, Y. Lu, F. Petersson, D. Y. Wang, and K. S. Loh, “Presence of lytic Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal carcinoma,” *Head Neck*, vol. 40, no. 7, pp. 1515-1523, 2018, doi: 10.1002/hed.25131.
- [38] G. S. Taylor, H. Jia, K. Harrington *et al.*, “A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein-Barr Virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer,” *Clin Cancer Res.*, vol. 20, no. 19, pp. 5009-5022, 2014, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T.
- [39] C. Hsu, S. H. Lee, S. Ejadi *et al.*, “Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study,” *J Clin Oncol.*, vol. 35, no. 36, pp. 4050-4056, 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.73.3675.
- [40] B. B. Y. Ma, W. T. Lim, B. C. Goh *et al.*, “Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742),” *J Clin Oncol.*, vol. 36, no. 14, pp. 1412-1418, 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.77.0388.
- [41] W. Fang, Y. Yang, Y. Ma *et al.*, “Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials,” *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 10, pp. 1338-1350, 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9.
- [42] T. J. Seng, J. S. Low, H. Li *et al.*, “The major 8p22 tumor suppressor DLC1 is frequently silenced by methylation in both endemic and sporadic nasopharyngeal, esophageal, and cervical carcinomas, and inhibits tumor cell colony formation,” *Oncogene*, vol. 26, no. 6, pp. 934-944, 2007, doi: 10.1038/sj.onc.1209839.
- [43] W. Jiang, N. Liu, X. Z. Chen *et al.*, “Genome-Wide Identification of a Methylation Gene Panel as a Prognostic Biomarker in Nasopharyngeal Carcinoma,” *Mol Cancer Ther.*, vol. 14, no. 12, pp. 2864-2873, 2015, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0260.

-
- [44] W. Wu, X. Chen, S. Yu, R. Wang, R. Zhao, and C. Du, "MicroRNA-222 promotes tumor growth and confers radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by targeting PTEN," *Mol Med Rep.*, vol. 17, no. 1, pp. 1305-1310, 2018, doi: 10.3892/mmr.2017.7931.
- [45] K. Li, X. Zhu, L. Li *et al.*, "Identification of non-invasive biomarkers for predicting the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma from serum microRNAs," *Sci Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 5161, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-61958-4.
- [46] Y. Zhang, Y. Zhao, L. Liu *et al.*, "MicroRNA-19b Promotes Nasopharyngeal Carcinoma More Sensitive to Cisplatin by Suppressing KRAS," *Technol Cancer Res Treat.*, vol. 17, 2018, Art. no. 1533033818793652, doi: 10.1177/1533033818793652.
- [47] Y. M. Lo, A. T. Chan, L. Y. Chan *et al.*, "Molecular prognostication of nasopharyngeal carcinoma by quantitative analysis of circulating Epstein-Barr virus DNA," *Cancer Res.*, vol. 60, no. 24, pp. 6878-6881, 2000.
- [48] J. C. Lin, W. Y. Wang, K. Y. Chen *et al.*, "Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma," *N Engl J Med.*, vol. 350, no. 24, pp. 2461-2470, 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032260.
- [49] A. T. C. Chan, E. P. Hui, R. K. C. Ngan *et al.*, "Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial," *J Clin Oncol.*, 2018, Art. no. JCO2018777847, doi: 10.1200/JCO.2018.77.7847.