

GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA NỒNG ĐỘ cf EBV ADN HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM MŨI HỌNG

Đỗ Lan Hương^{1}, Nghiêm Đức Thuận², Nguyễn Văn Ba²
Quản Thành Nam¹, Nguyễn Phi Long¹, Nguyễn Văn Đăng^{3,4}
Nguyễn Đình Ứng⁵, Đào Thùy Trang⁵*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị tiên lượng sống thêm (ST) của nồng độ cf EBV (Epstein Barr virus) ADN huyết tương ở bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô vòm mũi họng (UTBMVMH). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả theo dõi dọc trên 84 BN UTBMVMH thể không biệt hóa giai đoạn III - IVa tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 8/2021 - 8/2024. **Kết quả:** Giá trị ngưỡng tốt nhất dự báo tái phát/di căn của EBV6 là 1,5 copy/mL và EBV12 là 9,0 copy/mL, $p < 0,001$. Tỷ lệ ST không bệnh và ST toàn bộ ở nhóm dưới ngưỡng cao hơn nhóm trên ngưỡng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$). Phân tích đa biến, EBV6 và EBV12 là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh và ST toàn bộ. Dự báo ST không bệnh: EBV6 (1,5 copy/mL) có HR = 9,585 (95%CI = 3,124 - 29,411), $p < 0,0001$; EBV12 (9,0 copy/mL) có HR = 10,359 (95%CI = 2,528 - 42,442), $p = 0,001$. Dự báo ST toàn bộ: EBV12 (9,0 copy/mL) có HR = 5,933 (95%CI = 1,141 - 30,852), $p < 0,05$; EBV6 (1,5 copy/mL) có HR = 5,517 (95%CI = 1,604 - 18,975), $p < 0,05$. **Kết luận:** Ngưỡng EBV6 tối ưu là 1,5 copy/mL và EBV12 tối ưu là 9,0 copy/mL, là các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian ST không bệnh và ST toàn bộ.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vòm mũi họng; Nồng độ cf EBV ADN huyết tương; Tiên lượng; Sống thêm không bệnh; Sống thêm toàn bộ.

¹Bộ môn - Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

³Khoa xạ Đầu, cổ, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều

⁴Bộ môn Ung thư, Đại học Y Hà Nội

⁵Trung tâm Sinh học phân tử, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đỗ Lan Hương (huong.89tmh@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/12/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 13/01/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i3.1150>

PROGNOSTIC VALUE OF PLASMA cf EBV DNA CONCENTRATIONS IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Abstract

Objectives: To evaluate the prognostic value for survival outcomes of plasma EBV DNA concentration in nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients. **Methods:** A prospective, longitudinal, descriptive study was conducted on 84 patients with undifferentiated NPC stages III - IVa Vietnam National Cancer Hospital, Tan Trieu campus, from August 2021 to August 2024. **Results:** The best cut-off value predicting recurrence/metastasis of EBV6 was 1.5 copies/mL, and EBV12 was 9.0 copies/mL, $p < 0.005$. The rate of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in the group below the cut-off was statistically higher than that in the group above the cut-off ($p < 0.005$). Multivariate analysis showed that EBV6 and EBV12 were independent prognostic factors for DFS and OS. DFS prediction, EBV6 (1.5 copies/mL) had HR = 9.585 (95%CI = 3.124 - 29.411) $p < 0.0001$, EBV12 (9.0 copies/mL) had HR = 10.359 (95%CI = 2.528 - 42.442) $p = 0.001$. OS prediction, EBV12 (9.0 copy/mL) had HR = 5.933 (95%CI = 1.141 - 30.852) $p < 0.05$, EBV6 (1.5 copy/mL) had HR = 5.517 (95%CI = 1.604 - 18.975) $p < 0.05$. **Conclusion:** The optimal EBV6 threshold of 1.5 copies/mL and optimal EBV12 threshold of 9.0 copies/mL are independent prognostic factors for DFS and OS.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Plasma cf EBV DNA concentration; Prognosis; Disease-free survival; Overall survival.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô vòm mũi họng là một trong các bệnh lý ác tính hay gặp nhất trong các khối u ác tính vùng đầu, cổ với > 70% trường hợp mắc bệnh ở khu vực Đông Trung Quốc, Đông Nam Á [1, 2]. Điều trị UTBMVMH giai đoạn III - IVa gồm hóa xạ trị đồng thời có hay không với hóa chất dẫn đường, khoảng > 90% trường hợp đáp ứng hoàn toàn

sau khi kết thúc hóa xạ trị [3, 4, 5]. Tuy nhiên, do thất bại điều trị tại chỗ và di căn dẫn đến tỷ lệ ST không bệnh và tỷ lệ ST toàn bộ lần lượt dao động từ 70 - 90% [6, 7]. Do sự liên quan về sinh bệnh học của UTBMVMH với EBV nên nhiều dấu ấn sinh học của EBV đã được sử dụng trong chẩn đoán, theo dõi UTBMVMH [1, 4, 8]. Trên thế giới, các nghiên cứu đã khẳng định nồng độ cf EBV ADN huyết tương có giá trị trong

tiên lượng cho thời gian sống còn của bệnh như ST không bệnh, ST toàn bộ, ST không di căn, ST không tái phát [3, 4, 6]. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về cf EBV ADN huyết tương với UTBMVMH còn ít, mới chỉ tập trung mô tả mối liên quan của bệnh với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn bệnh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá giá trị tiên lượng của nồng độ cf EBV ADN huyết tương trong dự đoán kết quả ST ở BN UTBMVMH giai đoạn III - IVa.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 84 BN mắc UTBMVMH tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN mắc UTBMVMH thể không biệt hóa (WHO 4th loại III); BN giai đoạn III - IVa (UICC/AJCC 8th); BN được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời có hoặc không có hóa chất dẫn đường; BN đáp ứng điều trị hoàn toàn sau hóa xạ trị và không phát hiện tái phát và/hoặc di căn trong vòng 3 tháng sau hóa xạ trị; BN được định lượng nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước và sau điều trị; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN không có đầy đủ hồ sơ hoặc hồ sơ nghiên cứu không rõ ràng.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều và Trung tâm Sinh học phân tử, Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y từ tháng 8/2021 - 8/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả theo dõi dọc.

* *Phương pháp chọn cỡ mẫu, mẫu:* Theo các nghiên cứu trước, tỷ lệ tiến triển bệnh sau xạ trị là 30 - 45% ở giai đoạn III - IV, với độ tin cậy 95%, lực mẫu 90% [2]. Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho tỷ lệ cỡ mẫu cần từ 55 BN, trên thực tế, nghiên cứu có 84 BN. Chọn mẫu toàn thể.

* *Biến số, chỉ số nghiên cứu:* Tỷ lệ ST: ST không bệnh, ST toàn bộ. Nồng độ cf EBV ADN huyết tương: Trước điều trị (preEBV), cf EBV ADN huyết tương 1 tháng sau hóa xạ trị - thời điểm đánh giá đáp ứng sau điều trị (postEBV), 6 tháng sau postEBV (EBV6) và 12 tháng sau postEBV (EBV12).

* *Phương pháp tiến hành:* Chọn BN UTBMVMH thể không biệt hóa giai đoạn III - IVa. Điều trị hóa xạ trị đồng thời có hoặc không có hóa chất dẫn đường. Đánh giá đáp ứng điều trị: Sau khi kết thúc hóa xạ trị 1 tháng, đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, chọn các BN đáp ứng hoàn toàn. Theo dõi định kỳ: Theo dõi

bắt đầu tính từ khi BN được đánh giá là đáp ứng điều trị hoàn toàn sau điều trị, định kỳ 3 tháng trong 2 năm đầu. Định lượng nồng độ cf EBV ADN huyết tương. BN không được lấy mẫu sau khi ghi nhận tái phát/di căn. Kỹ thuật định lượng bằng kỹ thuật real-time PCR [9].

Trong nghiên cứu, thời điểm bắt đầu chúng tôi chọn được 239 BN UTBMVMH thể không biệt hóa giai đoạn III - IVa, sau điều trị còn 149 BN, sau 6 tháng còn 114 BN, sau 9 tháng còn 91 BN, khi kết thúc nghiên cứu còn lại 84 BN đủ tiêu chuẩn.

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Áp dụng kiểm định

Friedman, phân tích đường cong ROC, phương pháp Kaplan-Meier, kiểm định Log-rank, phân tích đa biến sử dụng hồi quy Cox. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

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 (Chứng nhận chấp thuận số 1811/CNChT-HĐĐĐ ngày 23/7/2021). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	p
Tuổi, $\bar{X} \pm SD$, tuổi (n = 84)	46,29 \pm 14,46		
≥ 45	48	57,1	
< 45	36	42,9	
Giới tính (n = 84)			
Nam	55	65,5	
Nữ	29	34,5	
Giai đoạn (n = 84)			
III	39	46,4	
IVa	45	53,6	

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	p
Thể tích u (Median, Q1 - Q3), cm ³ (n = 84)	12,98 (5,57 - 20,65)		
≥ 30	71	84,5	
< 30	13	15,5	
Tiến triển bệnh (n = 84)	23	27,4	
Tái phát	10	11,9	
Di căn	15	17,9	
Cả tái phát và di căn	2	2,4	
Thời gian tái phát/di căn (tháng) (n = 23)	Khoảng (3 - 26 tháng)		
< 6	4	17,4	
7 - 11	6	26,1	
12 - 18	9	39,1	
> 18	4	17,4	
Nồng độ cf EBV ADN huyết tương	(Media, Q1 - Q3) copy/mL		p* = 0,000
preEBV ¹ (n = 84)	2702,5 (582,5 - 9201,0)		p ₁₋₂ = 0,000
postEBV ² (n = 84)	0 (0 - 4,75)		p ₁₋₃ = 0,000
EBV6 ³ (n = 80)	0 (0 - 17,0)		p ₁₋₄ = 0,000
EBV12 ⁴ (n = 74)	0 (0 - 115,75)		*Friedman test, wilcoxon test

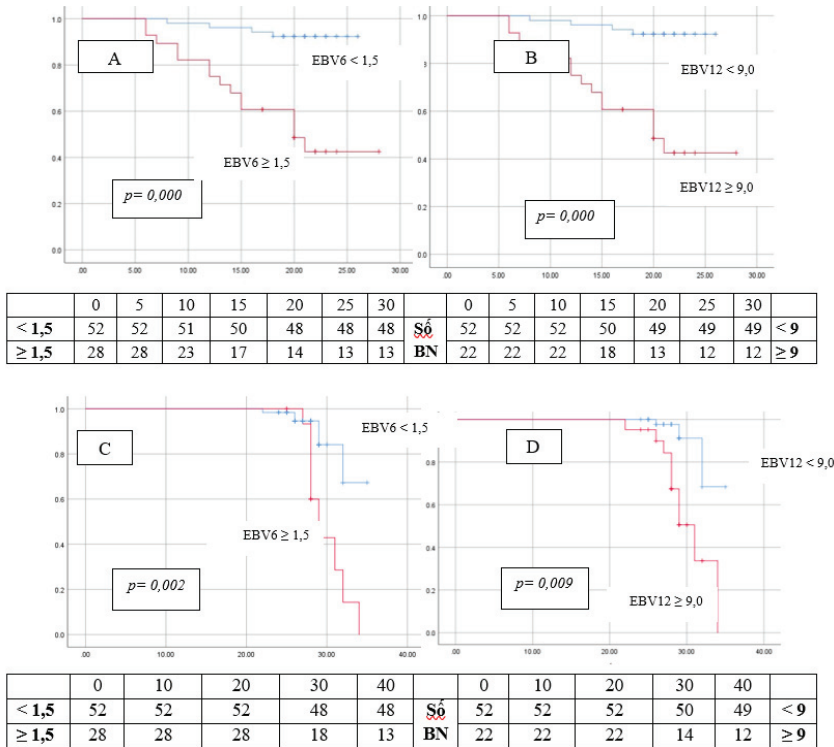
Độ tuổi mắc bệnh trung bình là 46,29 tuổi, ≥ 45 tuổi chiếm 57,1%. Nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới với tỷ lệ 55/29 ≈ 2/1. Giai đoạn IVa chiếm 53,6%, cao hơn giai đoạn III là 46,4%. Trung vị thể tích khối u chiếm chủ yếu (84,5%). Có 27,4% BN tái phát/di căn, cả tái phát và di căn là 2 BN. Thời gian tái phát/di căn nhiều nhất từ 12 - 18 tháng (39,1%), từ 7 - 11 tháng là 26,1%. Trước điều trị, trung vị của preEBV là 2702,5 copy/mL giảm còn 0 copy/mL ở tất cả các mốc sau điều trị. Sự biến đổi nồng độ cf EBV ADN huyết tương trước và sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,000).

Bảng 2. Giá trị dự báo tái phát/di căn của nồng độ cf EBV ADN huyết tương.

Giá trị nghiên cứu	AUC	95%CI	Ngưỡng (copy/mL)	Se (%)	Sp (%)	p
preEBV	0,622	0,484 - 0,759	3695,0	65,2	65,6	0,087
postEBV	0,467	0,333 - 0,620	271,50	21,7	91,8	0,737
EBV6	0,829	0,707 - 0,950	1,50	78,9	78,7	0,000
EBV12	0,761	0,613 - 0,909	9,00	76,9	80,3	0,003

(AUC: Diện tích dưới đường cong; 95%CI: Khoảng tin cậy 95%; Se: Độ nhạy; Sp: Độ đặc hiệu)

preEBV, EBV6 và EBV12 có giá trị dự báo tình trạng tái phát/di căn sau điều trị với các ngưỡng là 3695,0 copy/mL, 1,5 copy/mL và 9,0 copy/mL. Trong đó, giá trị dự báo của EBV6 ở mức tốt ($0,8 < AUC < 0,9$) là 78,9%, độ nhạy là 78,9% và độ đặc hiệu là 78,7%, với $p = 0,000$. Giá trị dự báo của EBV12 ở mức khá tốt ($0,7 < AUC < 0,8$), độ nhạy là 76,9% và độ đặc hiệu là 80,3%, $p < 0,005$. Giá trị dự báo của preEBV ở mức khá ($0,6 < AUC < 0,7$) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1. Đường cong ST theo ngưỡng nồng độ cf EBV ADN huyết tương.

(A: ST không bệnh với nồng độ EBV6 (1,5 copy/mL); B: ST không bệnh với EBV12 (9,0 copy/mL); C: ST toàn bộ với nồng độ EBV6 (1,5 copy/mL); D: ST toàn bộ với EBV12 (9,0 copy/mL))

Ở các ngưỡng EBV6 (1,5 copy/mL), EBV12 (9,0 copy/mL), tỷ lệ ST không bệnh và ST toàn bộ ở nhóm dưới ngưỡng cao hơn nhóm trên ngưỡng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả ST.

ST	Biến	HR	95%CI	p
ST không bệnh	Tuổi (< 45, ≥ 45)	0,935	0,532 - 1,643	0,816
	Giới tính (nam, nữ)	0,578	0,230 - 1,454	0,244
	Giai đoạn (III, IVa)	0,660	0,259 - 1,677	0,382
	Thể tích khối u (< 30, ≥ 30cm ³)	1,420	0,402 - 5,012	0,586
	EBV6 (< 1,5, ≥ 1,5 copy/mL)	9,585	3,124 - 29,411	0,000
	Tuổi (< 45, ≥ 45)	1,242	0,601 - 2,566	0,558
	Giới tính (nam, nữ)	0,620	0,199 - 1,935	0,410
	Giai đoạn (III, IVa)	0,548	0,166 - 1,815	0,325
	Thể tích khối u (< 30, ≥ 30cm ³)	1,197	0,135 - 10,634	0,872
	EBV12 (< 9,0, ≥ 9,0 copy/mL)	10,359	2,528 - 42,442	0,001
ST toàn bộ	Tuổi (< 45, ≥ 45)	0,978	0,529 - 1,806	0,943
	Giới tính (nam, nữ)	0,698	0,272 - 1,788	0,453
	Giai đoạn (III, IVa)	1,319	0,483 - 3,596	0,589
	Thể tích khối u (< 30, ≥ 30cm ³)	1,523	0,408 - 5,678	0,531
	EBV6 (< 1,5, ≥ 1,5 copy/mL)	5,517	1,604 - 18,975	0,007
	Tuổi (< 45, ≥ 45)	1,477	0,699 - 3,121	0,306
	Giới tính (nam, nữ)	0,449	0,164 - 2,226	0,449
	Giai đoạn (III, IVa)	0,356	0,137 - 2,046	0,356
	Thể tích khối u (< 30, ≥ 30cm ³)	2,109	0,167 - 26,580	0,564
	EBV12 (< 9,0, ≥ 9,0 copy/mL)	5,933	1,141 - 30,852	0,034

Giai đoạn bệnh, tuổi, giới tính, thể tích thô khối u không phải là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian ST ($p > 0,05$). EBV6 ngưỡng 1,5 copy/mL, EBV12 ngưỡng 9,0 copy/mL là các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian ST ($p < 0,05$). Tiên lượng ST không bệnh của EBV6 ngưỡng 1,5 copy/mL với HR = 9,585, $p < 0,0001$, EBV12 ngưỡng 9,0 copy/mL với HR = 10,359, $p = 0,001$. Tiên lượng ST toàn bộ của EBV12 ngưỡng 9,0 copy/mL với HR = 5,933, $p < 0,05$, EBV6 ngưỡng 1,5 copy/mL với HR = 5,517, $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Trong các nghiên cứu trước, độ tuổi mắc 45, thể tích khối u trung bình mức 30cm^3 , giới tính, giai đoạn bệnh được đưa vào mô hình phân tích ảnh hưởng tới thời gian ST của bệnh [2, 6, 8]. Các kết quả này có điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, Vì vậy, chúng tôi cũng sử dụng độ tuổi mắc 45, thể tích khối u mức 30cm^3 , giai đoạn III - IVa, nam giới và nữ giới để đưa vào mô hình phân tích đa biến khảo sát các yếu tố tiên lượng dự báo thời gian ST cùng với nồng độ cf EBV ADN huyết tương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tái phát/di căn là 27,4%, có tái phát chiếm 11,9%, di căn chiếm 17,9%. Tỷ lệ tái phát/di căn trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong các nghiên cứu trước [4, 5]. Thời gian theo dõi cho các BN trong nghiên cứu là 18 - 26 tháng, thời gian phát hiện tái phát/di căn nhiều nhất từ 12 - 18 tháng, tiếp theo là từ 7 - 11 tháng, phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trước đó về thời gian tái phát/di căn chủ yếu trong 2 năm đầu sau điều trị [5, 7]. Hiện nay, chưa có xét nghiệm đặc hiệu nào được đánh giá toàn diện và được công nhận đưa vào thực hành lâm sàng để dự báo tình trạng tái phát/di căn sau điều trị cũng như tiên lượng về thời gian ST cho BN. Trên thế giới, một số nghiên cứu cho thấy nồng

độ cf EBV ADN huyết tương có giá trị tiên lượng cho thời gian ST trên BN UTBMVMH [4, 5, 6]. Tuy nhiên, các giá trị khuyến cáo còn khác nhau, chưa được đồng thuận. Tại Việt Nam, chưa có công trình nghiên cứu nào đưa ra giá trị ngưỡng tiên lượng ST của nồng độ này.

Trong nghiên cứu, ngưỡng dự báo tối ưu của nồng độ cf EBV ADN huyết tương tại 4 thời điểm nghiên cứu lần lượt là 3695,0 copy/mL, 271,5 copy/mL, 1,5 copy/mL và 9,0 copy/mL. Trong đó, ngưỡng 1,5 copy/mL của EBV6 và ngưỡng 9,0 copy/mL của EBV12 là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Chúng tôi lấy các giá trị nồng độ EBV6 (1,5 copy/mL) và EBV12 (9,0 copy/mL) để phân tích thời gian ST và phân tích trong mô hình đa biến với giai đoạn bệnh, tuổi, giới tính, thể tích khối u. Kết quả cho thấy, cả hai ngưỡng nồng độ cf EBV ADN 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 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 nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn cho thấy lượng EBV ADN 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 của chúng tôi, và tác giả chỉ lấy mẫu ở thời điểm trước điều trị [10]. Như vậy, việc lấy mẫu ở nhiều thời điểm có thể đánh giá một cách 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 xạ trị [5, 6, 7].

Nghiên cứu này có hạn chế là số lượng mẫu chưa lớn (84 BN), thời gian theo dõi chưa đủ dài để đánh giá 3 năm ST không bệnh và 5 năm ST toàn bộ. Vì vậy, nghiên cứu chưa xác định được nồng độ preEBV và postEBV tiên lượng ST.

KẾT LUẬN

Nồng độ cf EBV ADN huyết tương là yếu tố tiên lượng quan trọng cho kết quả ST ở BN mắc UTBMVMH thể không biệt hóa giai đoạn III - IVa: Ngưỡng EBV6 tối ưu là 1,5 copy/mL và EBV12 tối ưu là 9,0 copy/mL tiên lượng độc lập cho thời gian ST không bệnh và thời gian ST toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wong KCW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: An evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021; 18(11):679-695.
2. Hoàng Đào Chinh, Lê Văn Quảng. Giá trị tiên lượng của tổng thể tích u ở

bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III - IVB sau xạ trị điều biến liều. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2020; 137(1)-2021:84-92.

3. Wang P, et al. Treatment outcomes of induction chemotherapy combined with intensity-modulated radiotherapy and adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in Southeast China. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(33):27023.

4. Qu H, et al. Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA level for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of 8128 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(1):9-18.

5. Wang WY, et al. Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer*. 2013; 119(5):963-970.

6. Li W, et al. Long-term monitoring of dynamic changes in plasma EBV DNA for improved prognosis prediction of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. 2021; 10(3):883-894.

7. Lai L, et al. Pretreatment plasma EBV-DNA load guides induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2020; 10:610787.

8. Qiu-Yan Chen, et al. 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.
9. Anh VNQ, Van Ba N, Anh DT, et al. Validation of a highly sensitive qPCR assay for the detection of plasma cell-free Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Cancer Control.* Jul-Aug 2020; 27(3):1073274820944286. DOI:10.1177/1073274820944286.
10. Phạm Lâm Sơn, Vũ Hồng Thăng, Bùi Quang Vinh. Nghiên cứu một số yếu tố dự báo kết quả hóa xạ trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-III. *Tạp chí Y Dược học Quân sự.* 2022; 9:10.