

# KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ IGA-VCA, IGA-EA TRONG HUYẾT THANH BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM MŨI HỌNG

Nguyễn Thị Kim Huệ<sup>✉</sup>, Tạ Thành Văn, Phạm Huy Tấn, Nguyễn Đình Lộc,  
Đặng Thị Ngọc Dung  
Trường Đại học Y Hà Nội

*Virus Epstein-Barr (EBV) là yếu tố liên quan mật thiết với ung thư biểu mô vòm mũi họng (UTBMVMH). Kháng thể IgA-VCA và IgA-EA xuất hiện khi có hoạt hóa từ thể tiềm ẩn của EBV. Nghiên cứu bệnh chứng gồm 120 bệnh nhân và 120 người thuộc nhóm chứng được tiến hành với mục tiêu khảo sát nồng độ IgA-VCA, IgA-EA huyết thanh và mối liên quan của chúng với một số yếu tố của bệnh nhân UTBMVMH. Kết quả: nồng độ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm đối chứng ( $p < 0,001$ ). Ngưỡng cut-off tối ưu của IgA-VCA và IgA-EA là 4,976 AU/ml và 1,67 AU/ml với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 90%; 88,3% và 90%; 90%. Khi kết hợp 2 kháng thể trên cho kết quả tốt hơn trong chẩn đoán UTBMVMH với độ nhạy và độ đặc hiệu là 93,3%; 92,5%. Các yếu tố bao gồm tuổi, giới, đặc điểm mô bệnh học, giai đoạn bệnh, thực phẩm muối, hút thuốc và sử dụng rượu không ảnh hưởng tới sự bất thường về 2 kháng thể này. Như vậy, kháng thể IgA-VCA và IgA-EA có giá trị trong sàng lọc và chẩn đoán sớm UTBMVMH.*

**Từ khóa:** IgA-VCA, IgA-EA, EBV, Ung thư biểu mô vòm mũi họng.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2018, ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Trên thế giới có 129079 trường hợp UTVMH mới mắc (2018), trong đó khu vực có nguy cơ cao là Trung Quốc và Đông Nam Á. UTVMH có tỷ lệ tử vong ngày càng gia tăng (72,987 trường hợp)<sup>1</sup>. Việt Nam cũng nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc UTVMH cao, số trường hợp mới mắc lên tới 6212 người (chiếm 3,8% trong tất cả các loại ung thư) và đứng thứ 6 trong 10 loại ung thư phổ biến nhất.<sup>1</sup>

Ung thư biểu mô là thể mô bệnh học chiếm chủ yếu trong số bệnh nhân UTVMH. Bệnh liên quan đến nhiều yếu tố như địa lý, chủng tộc, thói quen sinh hoạt và đặc biệt là vai trò sinh

bệnh học của virus Epstein-Barr (EBV).<sup>2,3</sup> Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị nhưng có tới 70% các trường hợp người bệnh đến khám bệnh đã đến giai đoạn III và IV.<sup>4</sup> Tỷ lệ sống sót sau 10 năm đối với bệnh nhân UTBMVMH có thể đạt 98% cho giai đoạn I và 60% cho giai đoạn II. Trong khi đó ở giai đoạn tiến triển thời gian sống trung bình của bệnh nhân là 3 năm.<sup>5</sup> Vì vậy, việc tìm ra một dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán và phát hiện sớm UTBMVMH có ý nghĩa vô cùng quan trọng.

Kháng thể chống EBV trong huyết thanh bao gồm: IgA-VCA, IgG-VCA, IgA-EA, IgG-EA, IgA và IgG-EBNA1, IgA và IgG-Zta, IgA-VCA là kháng thể chống lại kháng nguyên vỏ của EBV có thể phát hiện sớm sau nhiễm EBV từ 2-4 tuần hoặc các trường hợp có tái hoạt hóa virus từ thể tiềm ẩn.<sup>6</sup> IgA-EA là kháng thể chống lại kháng nguyên sớm, liên quan đến sự phosphoryl hóa mạnh mẽ của quá trình nhân bản DNA EBV sớm. Tương tự IgA-VCA thì IgA-

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Huệ*

*Trường Đại học Y Hà Nội*

*Email: kimhuehs43@gmail.com*

*Ngày nhận: 20/08/2020*

*Ngày được chấp nhận: 10/09/2020*

EA cũng xuất hiện và tăng cao khi có tái hoạt hóa virus từ thể tiềm ẩn.<sup>7</sup>

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các kháng thể IgA-VCA, IgA-EA có vai trò trong việc chẩn đoán và sàng lọc sớm UTBMVMH.<sup>8</sup> Theo Xia Cui và cộng sự (2015), độ nhạy và độ đặc hiệu của IgA-VCA là 79,69%; 95% và IgA-EA là 71,88%; 96,67%.<sup>9</sup> Một số nghiên cứu ở Việt Nam về các kháng thể đặc hiệu kháng EBV trong UTBMVMH, sử dụng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp cho độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.<sup>10</sup>

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với 2 mục tiêu: Khảo sát nồng độ kháng thể IgA-VCA, IgA-EA trong huyết thanh của bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng và đánh giá mối liên quan giữa nồng độ kháng thể IgA-VCA, IgA-EA với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

*Nhóm bệnh:* 120 bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng mới chẩn đoán, chưa được điều trị tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều. Chẩn đoán xác định mô bệnh học thể ung thư biểu mô vòm mũi họng qua bệnh phẩm sinh thiết khối u vòm. Loại trừ những bệnh nhân mắc ung thư khác phối hợp, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

*Nhóm chứng:* 120 người khỏe mạnh được tuyển chọn qua các đợt khám sức khỏe tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, nội soi tai mũi họng không loét, không có tổn thương tiền ung thư. Tiền sử không mắc ung thư các loại, độ tuổi và giới tính tương ứng với nhóm bệnh. Loại trừ những đối tượng từ chối tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

*Quy trình nghiên cứu:*

*Thu thập và xử lý mẫu*

Các đối tượng trong nhóm bệnh và nhóm chứng được lấy 5ml máu tĩnh mạch vào ống nghiệm không có chất chống đông. Trên ống nghiệm được ghi rõ tên, tuổi, chẩn đoán và code của đối tượng.

Ly tâm mẫu máu tách huyết thanh ở máy ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút trong 5 phút. Mẫu huyết thanh được lưu trữ trong tủ -20°C.

#### *Kỹ thuật xét nghiệm*

Xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống máy Maglumi 800 theo nguyên lý miễn dịch hóa phát quang (Kit: 130215005M: Maglumi EBV VCA IgA CLIA, 130215002M: Maglumi EBV EA IgA CLIA, hãng Snibe, Trung Quốc).

Mẫu bệnh phẩm, dung dịch đệm và hạt vi từ phủ kháng nguyên EBV được trộn lẫn và ủ ở 37°C tạo thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể. Sau đó phức hợp được giữ lại bằng trường từ tính, phần dịch nổi sẽ được hút bỏ và rửa lần 1. Tiếp theo, cho kháng thể đơn dòng anti-h IgG được gắn với chất phát quang và ủ để tạo phức hợp, phức hợp này lại được giữ lại bằng trường từ tính sau khi rửa lần 2. Cuối cùng, cho chất Starter 1+2 vào để hoàn thành phản ứng phát quang, tín hiệu ánh sáng phát ra được đo trong 3s và được quy ra nồng độ kháng thể tương ứng.

### 3. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 25.0 bằng các thuật toán thống kê y học. Nồng độ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh trong nhóm bệnh và nhóm chứng được so sánh bằng cách sử dụng kiểm định  $\chi^2$  hoặc test Fisher, kiểm định Mann-Whitney. Tiến hành phân tích mối liên quan của kháng thể với bệnh ung thư biểu mô vòm mũi họng bằng đường cong ROC, hồi quy logistic đa biến để tính tỷ lệ chênh (OR) với khoảng tin cậy 95% (CI).

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức trường

Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo chứng nhận chấp thuận số 81/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, ngày 11/05/2020. Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có

### III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu gồm 120 bệnh nhân và 120 đối chứng, tiến hành khảo sát nồng độ kháng thể IgA-VCA, IgA-EA trên nhóm đối tượng nghiên cứu:

Nồng độ kháng thể IgA-VCA trung vị (median) ở nhóm bệnh là 14,28 AU/ml (2,5%-97,5% bách phân vị là 3,14-30), nồng độ trung bình (mean  $\pm$  SD) là 16,39  $\pm$  9,46 AU/ml. So sánh nhóm chứng có nồng độ kháng thể IgA-VCA trung vị là 2,24 AU/ml và nồng độ trung

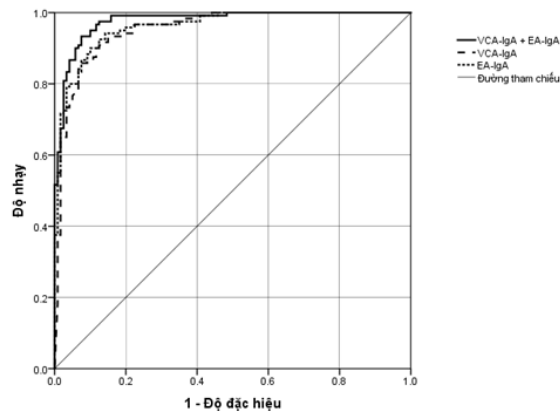
quyển rút lui khỏi nghiên cứu khi không muốn tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật.

bình là 3,15  $\pm$  3,47 thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Nồng độ kháng thể IgA-EA trung vị là 9,03 AU/ml (2,5-97,5% bách phân vị là 3,14-30), nồng độ trung bình là 11,77  $\pm$  9,41 AU/ml. Trong khi đó, nhóm đối chứng có nồng độ kháng thể IgA-EA trung vị là 0,41 AU/ml và nồng độ trung bình là 0,86  $\pm$  1,52 AU/ml. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 1. Nồng độ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA của đối tượng nghiên cứu**

Nhóm	IgA-VCA (AU/ml)			IgA-EA (AU/ml)		
	(Mean $\pm$ SD)	Median	Bách phân vị (2,5-97,5%)	(Mean $\pm$ SD)	Median	Tứ phân vị (2,5-97,5%)
Nhóm bệnh (n = 120)	16,39 $\pm$ 9,46	14,28	3,14 – 30	11,77 $\pm$ 9,41	9,03	3,14 – 30
Nhóm chứng (n = 120)	3,15 $\pm$ 3,47	2,24	1,64 – 30	0,86 $\pm$ 1,52	0,41	0,14 – 4,83
p	< 0,001			< 0,001		



**Hình 1. Đường cong ROC của kháng thể IgA-VCA, IgA-EA đơn độc và kết hợp**

Theo đường cong ROC (Hình 1): diện tích dưới đường cong (AUC) của IgA-VCA trong chẩn đoán ung thư biểu mô vòm mũi họng là 0,953 (95%CI: 0,928-0,979) với  $p < 0,001$ . Điểm cut-off tối ưu của IgA-VCA là 4,976 AU/ml; cho độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 88,3%, giá trị dự đoán dương tính (PPV) là 93,3% và giá trị dự đoán âm tính (NPV) là 83,6%.

Với IgA-EA: diện tích dưới đường cong (AUC) trong chẩn đoán ung thư biểu mô vòm mũi họng là 0,961 (95%CI: 0,94-0,982) với  $p$

$< 0,001$ . Điểm cut-off tối ưu của IgA-EA là 1,67 AU/ml; cho độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 90%, giá trị dự đoán dương tính là 90% và giá trị dự đoán âm tính là 90%.

Khi kết hợp 2 kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh cho kết quả cao hơn so với một kháng thể đơn độc: giá trị AUC là 0,977 (95%CI: 0,961-0,993) với  $p < 0,001$ . Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 93,3%, 92,5%, 92,56% và 93,28%.

**Bảng 2. Giá trị chẩn đoán UTBMVMH của kháng thể IgA-VCA, IgA-EA đơn độc và kết hợp**

Đặc điểm	n	IgA-VCA			IgA-EA		
		Dương	Âm	p	Dương	Âm	p
Nhóm tuổi	<30	6 (5%)	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	0,23
	30-59	88 (73,3%)	81 (92%)	7 (8%)	78 (88,6%)	10 (11,4%)	
	≥60	26 (21,7%)	21 (80,8%)	5 (19,2%)	24 (92,3%)	2 (7,7%)	
Giới	Nam	91 (75,8%)	84 (92,3%)	7 (7,7%)	82 (90,1%)	9 (9,9%)	0,16
	Nữ	29 (24,2%)	24 (82,8%)	5 (17,2%)	26 (89,7%)	3 (10,3%)	
Mô bệnh học	UCNT	112 (93,3%)	106 (94,6%)	12 (5,4%)	106 (94,6%)	12 (5,4%)	1
	NKDC	2 (1,7%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	
Giai đoạn	Sớm (0,I,II)	47 (39,2%)	43 (91,5%)	4 (8,5%)	41 (87,2%)	6 (12,8%)	0,76
	Tiến triển (III, IV)	73 (60,8%)	65 (89%)	8 (11%)	67 (91,8%)	6 (8,2%)	

Tuổi trung bình nhóm bệnh là  $50,63 \pm 11,79$  (23-81), trong đó nhóm bệnh nhân từ 30 - 59 tuổi chiếm đa số (73,3%). Nhóm chứng có độ tuổi trung bình  $51,43 \pm 11,78$  (26 - 81). Trong nhóm bệnh có 91 bệnh nhân là nam giới

(75,8%), 29 bệnh nhân là nữ giới (24,2%), tỷ lệ nam/nữ là 3,14/1. Tỷ lệ bệnh nhân nam giới cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân nữ với  $p < 0,001$ . Tỷ lệ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh dương tính theo giới nam, giới

nữ và theo nhóm tuổi đều không có sự khác biệt với  $p > 0,05$  (Bảng 3).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể ung thư biểu mô không biệt hóa (UCNT) chiếm đa số (93,3%) và thể biệt hóa (NKDC) chỉ chiếm 1,7%. Theo phân loại giai đoạn bệnh của AJCC, với 120 bệnh nhân không có bệnh nhân được phát hiện bệnh ở giai đoạn 0, có 39,2% bệnh nhân ở

giai đoạn sớm (giai đoạn I: 21 bệnh nhân, giai đoạn II: 26 bệnh nhân) và 60,8% bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn III: 34 bệnh nhân, giai đoạn IVA: 32, giai đoạn IVB: 7 bệnh nhân). Tỷ lệ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh dương tính theo mô bệnh học và giai đoạn TNM đều không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3. Nồng độ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA theo các yếu tố nguy cơ**

Yếu tố nguy cơ	Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)	p	IgA-VCA			IgA-EA			
				Dương	Âm	p	Dương	Âm	p	
Thực phẩm muối	Có	71 59,2%	43 35,8%	< 0,001 *	61 85,9%	10 14,1%	0,12	64 90,1%	7 9,9%	1
	Không	49 40,8%	77 64,2%		47 95,9%	2 4,1%		44 89,8%	5 10,2%	
Hút thuốc lá	Không	40 33,3%	62 51,7%	0,092 **	35 87,5%	5 12,5%	0,75	35 87,5%	5 12,5%	0,75
	Đã từng	38 31,7%	35 29,2%		34 89,4%	4 10,6%		34 89,4%	4 10,6%	
	Đang	42 35%	23 19,2%		39 92,9%	3 7,1%		39 92,9%	3 7,1%	
Rượu	Có	71 59,2%	67 55,8%	0,6	66 93%	5 7%	0,23	63 88,7%	8 11,3%	0,76
	Không	49 42,5%	53 44,2%		42 85,7%	7 14,7%		45 91,8%	4 8,2%	

\* Giữa nhóm có sử dụng và nhóm không sử dụng thực phẩm muối (OR = 2,6, 95%CI: 1,54 – 4,37)

\*\* Giữa nhóm đã từng hút thuốc và nhóm không hút thuốc

\*\*\* Giữa nhóm đang hút thuốc và nhóm không hút thuốc (OR = 2,83, 95%CI: 1,5 – 2,4)

# Khi so sánh 3 nhóm hút thuốc lá với nhóm bệnh và nhóm chứng có khác biệt  $p < 0,005$

Tần suất sử dụng thực phẩm muối của

nhóm bệnh ( $\geq 1$  lần/tháng) lớn hơn gấp 2,6 lần so với nhóm chứng (95%CI: 1,54-4,37), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Tỷ lệ hút thuốc lá ở nhóm bệnh nhân UTBMVMH cao hơn nhóm chứng có sự khác biệt với  $p = 0,005$ . Khi so sánh nhóm không hút thuốc và đang hút thuốc thì những người đang hút thuốc ở nhóm bệnh gấp 2,83 lần so với nhóm chứng (95%CI: 1,5-5,4), có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ . Tỷ lệ sử dụng rượu đến mức có hại ở nhóm bệnh nhân UTBMVMH là 59,2% cao hơn ở nhóm

chứng 55,8%. Không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh dương tính với tình trạng sử dụng thực phẩm muối, hút thuốc lá, rượu ở 2 nhóm đối tượng nghiên cứu không có sự khác biệt với  $p > 0,05$  (Bảng 4).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên nhóm bệnh gồm 120 bệnh nhân và nhóm chứng gồm 120 đối chứng có độ tuổi tương ứng với nhóm bệnh. Mẫu huyết thanh của bệnh nhân được lấy tại thời điểm bệnh nhân vào viện và tiến hành phân tích nồng độ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA. Qua kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ kháng thể IgA-VCA trung vị ở nhóm bệnh là 14,28 AU/ml cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (2,24 AU/ml). Với IgA-EA, nhóm bệnh có nồng độ kháng thể trung vị là 9,03 AU/ml khác biệt so với nhóm chứng (IgA-EA là 0,41 AU/ml). Ở cả 2 kháng thể đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với tác giả Sukri Rahman ở Indonesia (2019), thực hiện bởi phương pháp ELISA, nhóm bệnh nhân có IgA-VCA là  $22,96 \pm 16,92$  U/ml và nhóm chứng khỏe mạnh là  $1,57 \pm 0,57$  U/ml với  $p < 0,05$ , nồng độ kháng thể IgA-EA ở nhóm bệnh nhân là  $114,705 \pm 136,524$  U/ml có sự khác biệt so sánh với nhóm chứng khỏe mạnh là  $1,749 \pm 0,498$  U/ml với  $p < 0,05$ .<sup>1</sup>

Diện tích dưới đường cong (AUC) của IgA-VCA trong chẩn đoán ung thư biểu mô vòm mũi họng là 0,953, ngưỡng cut-off tối ưu của IgA-VCA là 4,976 AU/ml; cho độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 90%; 88,3%; 88,3%; 83,6%. Với kháng thể IgA-EA: giá trị AUC là 0,961, độ đặc hiệu là 90% cao hơn so với kháng thể IgA-VCA, giá trị chẩn đoán dương tính và âm tính của IgA-EA là 90%, 90%. Một số nghiên cứu sử

dụng phương pháp khác nên kết quả có khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên các nghiên cứu này có sự tương đồng là đều có giá trị cao trong chẩn đoán UTBMVMH của kháng thể IgA-VCA và IgA-EA. Theo tác giả Yeu-Liu và cộng sự (2011), với kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang (IFA) thì kháng thể IgA-VCA cho AUC là 0,88, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 79,6%; 92%, kháng thể IgA-EA cho AUC là 0,66, độ nhạy và độ đặc hiệu là 31,9%; 99,7%. Với phương pháp ELISA cho giá trị tốt hơn với AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu của kháng thể IgA-VCA lần lượt là 0,94; 91,1%; 80,7%, còn của kháng thể IgA-EA là 0,83; 46,6%, 95%.<sup>12</sup> Hầu như giá trị chẩn đoán UTBMVMH thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Việc kết hợp nhiều kháng thể kháng EBV trong chẩn đoán UTBMVMH đã trở thành một xu hướng phổ biến hiện nay. Kết hợp kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh được coi là sự kết hợp tối ưu, giúp tăng hiệu quả trong sàng lọc bệnh nhân nguy cơ cao và chẩn đoán bệnh sớm.<sup>6, 13</sup> Trong nghiên cứu này, chúng tôi kết hợp 2 kháng thể IgA-VCA và IgA-EA cho giá trị AUC là 0,977 (95%CI: 0,961-0,993) với  $p < 0,001$ . Bên cạnh đó, khi kết hợp 2 kháng thể cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn và lần lượt là 93,3%; 92,5%, giá trị chẩn đoán dương tính là 92,56% và giá trị chẩn đoán âm tính là 93,28%. Tất cả các giá trị này đều cao hơn so với xét nghiệm một kháng thể đơn độc. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yong-Lin Cai và cộng sự (2014), tiến hành với 3 nhóm đối tượng: bệnh nhân UTBMVMH, bệnh nhân ung thư khác và nhóm chứng cho kết quả giá trị AUC là 0,98 (95%CI: 0,96-0,99) là cao hơn so với một kháng thể đơn độc (IgA-VCA có AUC là 0,98, IgA-EA có AUC là 0,94). Hơn nữa, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng tăng cao hơn (92,4% và 98,5%). Khắc phục được nhược điểm của kháng thể IgA-VCA có độ nhạy cao



(98,1%) nhưng độ đặc hiệu lại thấp (82,8%) và IgA-EA lại có độ đặc hiệu cao (98,5%) còn độ nhạy thấp (89,1%).<sup>13</sup>

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi về các yếu tố nguy cơ của UTBMVMH cho thấy nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 30-60 chiếm 73,3% và hay gặp ở nam hơn nữ (nhiều hơn gấp 3,14 lần). Điều này giải thích bởi hiện tượng nhiễm trùng tiền phát với EBV thường xảy ra sớm trong cuộc đời (khoảng 60% trẻ em đã bị nhiễm bệnh từ 2 tuổi, khoảng 80% đến 6 tuổi và gần như 100% khi 10 tuổi)<sup>14</sup> và nam giới có các thói quen không lành mạnh như uống rượu, hút thuốc chủ yếu chỉ gặp ở nam giới hơn ở nữ giới.<sup>14</sup> Theo mô bệnh học thì thể UCNT có mối liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh của UTBMVMH ở vùng lưu hành bệnh. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh dương tính không có sự khác biệt với yếu tố tuổi, giới, mô bệnh học và giai đoạn TNM với  $p > 0,05$ .

Tình trạng sử dụng thực phẩm muối ( $\geq 1$  lần/tháng) có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với tỷ suất chênh OR = 2,6 (95%CI: 1,54-4,37),  $p < 0,001$ . Nhóm bệnh tình trạng sử dụng thuốc lá nhiều hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,005$ ). Không có sự khác biệt về tỷ lệ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA huyết thanh dương tính với thực phẩm muối, hút thuốc lá và sử dụng rượu. Điều này có khác biệt so với nghiên cứu của Wan-Lun Hsu (2020),<sup>15</sup> Ting Zhou (2019).<sup>2,15</sup>

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ kháng thể IgA-VCA và IgA-EA ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm đối chứng ( $p < 0,001$ ). Ngưỡng cut-off tối ưu của IgA-VCA và IgA-EA là 4,976 AU/ml và 1,67 AU/ml với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 90%, 88,3% và 90%, 90%. Khi kết hợp 2 kháng thể trên cho kết quả tốt hơn trong chẩn đoán UTBMVMH với

độ nhạy và độ đặc hiệu là 93,3% và 92,5%. Các yếu tố nguy cơ tuổi, giới, đặc điểm mô bệnh học, giai đoạn, thực phẩm muối, hút thuốc và sử dụng rượu không ảnh hưởng tới sự bất thường về kháng thể IgA-VCA và IgA-EA. Tuy nhiên, sử dụng thực phẩm muối và hút thuốc có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng.

## Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ hoá chất IgA-VCA, IgA-EA huyết thanh và hệ thống máy phân tích MAGLUMI 800 từ hãng SNIBE. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Hóa sinh, Khoa Xét Nghiệm Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và toàn thể bệnh nhân đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Zhou T, Yang D, He Y, et al. Associations between environmental factors and serological Epstein-Barr virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma in South China. *Cancer Med*. 2019;8(10):4852-4866. doi:10.1002/cam4.2348
3. Okekpa SI, Mydin RBSMN, Mangantig E, et al. Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association with Lifestyle, Diets, Socioeconomic and Sociodemographic in *Asian Region*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(11):3505-3514. doi:10.31557/APJCP.2019.20.11.3505

4. Tang L-Q, Li C-F, Li J, et al. Establishment and Validation of Prognostic Nomograms for Endemic Nasopharyngeal Carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(1). doi:10.1093/jnci/djv291
5. Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, Au GKH. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2003;98(1):74-80. doi:10.1002/cncr.11485
6. Chen H, Chen S, Lu J, et al. Multiparametric Detection of Antibodies against Different EBV Antigens to Predict Risk for Nasopharyngeal Carcinoma in a High-Risk Population of China. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(9):542-550. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-17-0035
7. Wu L, Li C, Pan L. Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates. *Exp Ther Med.* 2018;15(4):3687-3692. doi:10.3892/etm.2018.5878
8. Li Y, Wang K, Yin SK, Zheng HL, Min DL. Expression of Epstein-Barr virus antibodies EA-IgG, Rta-IgG, and IgA-VCA in nasopharyngeal carcinoma and their use in a combined diagnostic assay. *Genet Mol Res.* 2016;15(1). doi:10.4238/gmr.15017368
9. Xia C, Zhu K, Zheng G. Expression of EBV antibody IgA-EA, Rta-IgG and IgA-VCA and SA in serum and the implication of combined assay in nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(12):16104-16110.
10. Bùi Công Hoan. Nghiên cứu giá trị của IgA-VCA huyết thanh và khả năng biểu lộ HLA trên tế bào biểu mô khối u của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. *Luận án thạc sĩ y học.* Published online 2001.
11. Rahman S, Kurniawan H, Budiman BJ, Yerizel E, Bachtiar H. Evaluation of Serum IgA Antibodies to Epstein-Barr Virus Early and Viral Capsid Antigens in Nasopharyngeal Carcinoma. 1. Published online April 16, 2019:275–283-275–283. doi:10.18502/keg.v1i2.4452
12. Liu Y, Huang Q, Liu W, et al. Establishment of VCA and EBNA1 IgA-based combination by enzyme-linked immunosorbent assay as preferred screening method for nasopharyngeal carcinoma: a two-stage design with a preliminary performance study and a mass screening in southern China. *Int J Cancer.* 2012;131(2):406-416. doi:10.1002/ijc.26380
13. Cai Y-L, Li J, Lu A-Y, et al. Diagnostic significance of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(5):2001-2006. doi:10.7314/apjcp.2014.15.5.2001
14. Hjalgrim H, Friborg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., eds. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge University Press; 2007.
15. Hsu W-L, Chien Y-C, Huang Y-T, et al. Cigarette smoking increases the risk of nasopharyngeal carcinoma through the elevated level of IgA antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen: A mediation analysis. *Cancer Medicine.* 2020;9(5):1867-1876. doi:10.1002/cam4.2832



## Summary

### INVESTIGATION OF SERUM IgA-VCA AND IgA-EA ANTIBODIES IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Epstein-Barr virus is a factor closely related to nasopharyngeal carcinoma (NPC). VCA-IgA and EA-IgA antibodies play a role in reactivating virus. A case-control study of 240 patients and controls was conducted to investigate serum levels of EBV VCA-IgA and EA-IgA and their association with various factors in patients with NPC. Results: serum VCA-IgA and EA-IgA levels in the patient group were higher than in the control group ( $p < 0.001$ ). The optimal cut-off thresholds for VCA-IgA and EA-IgA were 4,976 AU/ml and 1.67 AU/ml with sensitivity and specificity of 90%, 88.3% and 90%, 90% respectively. The combination of the two IgA antibodies improved the diagnosis of NPC with 93.3% sensitivity and 92.5% specificity. Factors for NPC by age, sex, histopathology, stage, high-salt diet, smoking and alcohol consumption did not affect serum VCA-IgA and EA-IgA levels. Thus, the antibodies VCA-IgA and EA-IgA may be used in the screening and early diagnosis of NPC.

**Keywords:** IgA-VCA, IgA-EA, nasopharyngeal carcinoma (NPC), Epstein-Barr virus