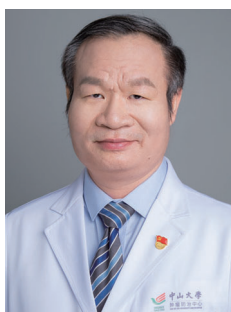


基于EB病毒特异性标志物的鼻咽癌 早期诊断和个体化综合治疗

陈洁^{1,2}, 梁树铭³, 刘丽婷^{1,2}, 麦海强^{1,2}

(1. 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室 肿瘤医学省部共建协同创新中心 广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510000; 2. 中山大学肿瘤防治中心鼻咽癌科, 广州 510000; 3. 中山大学中山医学院, 广州 510000)



麦海强, 中山大学二级教授、一级主任医师、博士生导师; 中山大学肿瘤防治中心院长助理、鼻咽科主任; 擅长鼻咽癌早期诊断、个体化综合治疗、疗效预测及预后研究。国家杰出青年基金获得者, 国家万人计划科技创新领军人才, 科技部中青年科技创新领军人才, 中国肿瘤青年科学家, 教育部新世纪优秀人才; 为中国抗癌协会鼻咽癌整合康复专委会主任委员, 国家癌症中心鼻咽癌质控专家委员会副主任委员, 美国 MD Anderson 癌症中心质子治疗中心学术委员会委员, 中国抗癌协会青年理事会常务理事, 中国临床肿瘤协会(CSCO)鼻咽癌专家委员会常委, 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会常委, 广东省临床医学学会鼻咽癌精准治疗专委会主任委员。近5年承担了两项国家自然科学基金面上项目, 任国家重点研发计划课题组长, 主持广东省基础与应用基础研究基金重点项目以及广州市科委重点项目等。在 *The journal of the American medical association (JAMA)*、*Nature medicine*、*Lancet oncology*、*Journal of clinical oncology* 等高质量学术期刊发表研究论文 100 余篇。6 项研究成果被国际指南采纳, 荣获 2 项国家科技进步二等奖和 4 项省部级科技奖。

摘要 鼻咽癌是东亚及东南亚地区常见的恶性肿瘤之一, 在我国华南地区尤为多见, 爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)相关标志物是鼻咽癌重要的肿瘤标志物, 也是目前临床应用最成熟、最广泛的早期筛查、诊断、预后判断及个体化治疗方案制定的重要参考指标。近年来, EBV 相关的特异性标志物的开发和应用取得了很大进展, 本文对其目前在鼻咽癌中的应用价值进行综述。

关键词 鼻咽癌; EB 病毒; 筛查及早期诊断; 预后; 个体化治疗

中图分类号: R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)09-1289-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.008

Early diagnosis and personalized comprehensive treatment of nasopharyngeal carcinoma based on Epstein-Barr virus-specific markers

CHEN Jie^{1,2}, LIANG Shuming³, LIU Liting^{1,2}, MAI Haiqiang^{1,2}. (1. State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510000, China; 2. Department of Nasopharyngeal Carcinoma, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510000, China; 3. Sun Yat-sen University School of Medicine, Guangzhou 510000, China)

Abstract Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the most common malignant tumors in East Asia and Southeast Asia, particularly prevalent in southern China. Epstein-Barr virus (EBV)-related markers are crucial tumor markers for NPC and are also important reference indicators for early screening, diagnosis, prognosis, and the formulation of personalized treatment plans with the most mature and extensive clinical application. In recent

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82173287; No.82372980)

[通信作者] 刘丽婷, E-mail: liult@sysucc.org.cn; 麦海强, E-mail: maihq@sysucc.org.cn

[收稿日期] 2024-08-20

years, significant progress has been made in the development and application of EBV-specific markers. This article reviews their current application value in NPC.

Keywords nasopharyngeal carcinoma; Epstein-Barr virus; screening and early diagnosis; prognosis; personalized treatment

鼻咽癌是一种起源于鼻咽黏膜上皮的恶性肿瘤,好发于咽隐窝和顶后壁。不同于其它头颈部肿瘤,鼻咽癌具有独特的流行病学和病理学特征。国际癌症研究机构的数据显示,2022年全球新发鼻咽癌病例约为120 434例,主要集中在东亚和东南亚地区。世界卫生组织将鼻咽癌病理类型分为3个亚型:角化性鳞状细胞癌(I型)、分化型非角化性癌(II型)和未分化型非角化性癌(III型)。在我国,未分化型非角化性癌最为常见,几乎所有病例都与爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染有关,占比达95%。因此,基于EBV的鼻咽癌特异性标志物的开发和应用是当今的研究热点^[1]。

1 EBV的筛查价值

1.1 基于EBV相关抗体的鼻咽癌筛查

EB病毒感染鼻咽上皮细胞可表达R反式激活因子(R transactivator, Rta)、Z反式激活因子(Z transactivator, Zta)并产生不同的抗原,包括EB核抗原(nuclear antigen, EBNA)、膜抗原(membrane antigen, MA)、衣原抗原(virus chlamydia antigen, VCA)、早期抗原(early antigen, EA)及淋巴细胞识别抗原(lymphocyte detected membrane antigen, LYDMA)等。不同的抗原可诱导机体产生不同的抗体,并可通过酶联免疫吸附试验(ELISA)、聚合酶链式反应(PCR)、免疫荧光和免疫印迹等方法检测血清中的抗体水平。目前,临床上常用的是以免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白A(immunoglobulin G, IgA)为主的EB病毒血清抗体标志物,包括Rta-IgG、Zta-IgG/IgA、EA-IgA、VCA-IgA、EBNA1-IgA/IgG等,抗体水平的升高可早于临床检出鼻咽癌3年,因此可作为肿瘤标志物用于鼻咽癌的筛查和早期诊断。我国高风险地区开展了许多使用针对EBV抗原的IgA进行鼻咽癌筛查的研究,这些抗体包括VCA、EA和EBNA1。

近年来的研究显示,采用ELISA联合检测VCA-IgA和EBNA1-IgA双抗体的诊断效能最高,与传统的单独检测VCA-IgA或EA-IgA相比,二者特异性相似,约为98.5%,但新筛查指标的敏感性(75%)明显高于传统的筛查指标(25%),且操作简单,自动化程度高,价格低廉,适宜在现场推广和应

用。目前,检测EB病毒双抗体的鼻咽癌筛查方案已经被国家卫生健康委员会和中国临床肿瘤学指南采纳并推荐作为鼻咽癌标准筛查方案在高发区推广应用^[2]。

1.2 基于EBV DNA的鼻咽癌筛查

基于EBV DNA的检测也是一种有效的鼻咽癌筛查方法。华南地区进行的一项大规模基于人群的队列研究显示,在高危人群中,EB病毒DNA检测能够有效地发现早期鼻咽癌病例。在22 186例受试者中,1 070例(4.8%)被定义为高危组并随访,905例接受鼻咽拭子检测,89%检测出EBV DNA阳性,其中7例检测到早期鼻咽癌。研究结果表明,EBV DNA不仅能检测鼻咽癌早期阶段,还能有效筛选高危人群,优化后的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为87.5%、98.9%、41.2%和99.9%^[3]。

2013年,香港进行了一项血浆EBV DNA筛查研究,该研究有20 174名40~62岁的中国男性参与。筛查显示,309名阳性参与者中,34名在1年内被确诊患有鼻咽癌,I/II期疾病比例为71%。研究表明,EBV DNA血浆载量是检测早期无症状鼻咽癌的有效工具,阳性预测值、敏感性和特异性分别为11.0%、97.1%和98.6%,这些早期发现的鼻咽癌患者无进展生存期显著延长^[4]。

基于下一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的分析方法被证明同样可以用于分析血浆EBV DNA的定量和大小特征。这种方法能够显著提高筛查的特异性和阳性预测值。Lam等^[5]的研究表明,NGS联合算法将筛查特异性从98.6%提高至99.3%,阳性预测值从11%提高至20%,敏感性保持在97%。

1.3 基于EBV的衍生方法的鼻咽癌筛查

目前血浆EBV DNA已经广泛应用于鼻咽癌的疗效监测和预后观察,但在鼻咽癌治疗后1年内复发转移的高危人群中的监测效果并不理想,并且血浆EBV DNA水平的检测波动也是一大问题,仅29%的参与者在后续样本中显示一致结果,因此需要重复采样才可以确保检测灵敏度。香港的一项研究发现,与使用血浆EBV DNA识别早期患者的76%的敏感性相比,BamHI-A右向转录本(BamHI-A region rightward transcript, BART)2-5p微小核糖

核酸(microRNAs, miRNAs)的敏感性为94.2%。此外,BART2-5p在临床前患者中的检出率为90.9%,而血浆EBV DNA仅为50%,这表明BART2-5p是鼻咽癌诊断的敏感和特异性生物标志物^[6]。

与传统定量PCR(qPCR)相比,基于成簇的规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)的血浆EBV DNA检测具有较高的灵敏度和特异性,并且更快、更容易操作^[7]。例如,中山大学肿瘤防治中心开发的CRISPR/CRISPR关联蛋白12a(CRISPR-associated protein 12a, Cas12a)无扩增数字DNA检测方法,通过靶向EBV基因组的重复序列提高检测准确性^[8]。这种方法不仅比qPCR更准确,对早期鼻咽癌的诊断也更敏感,并能准确监测鼻咽癌进展中的血浆EBV DNA负荷。

最新研究显示,一种新的生物标志物P85抗体(P85 Antibody, P85-Ab)显示出较高的筛查潜力。在一项大规模前瞻性研究中,P85-Ab的敏感性为97.9%,特异性为98.3%,阳性预测值为10.0%,均高于标准双抗体法(VCA-IgA联合EBNA1-IgA)。P85-Ab联合双抗体法筛查的阳性预测值更是提高到44.6%,显示出较高的筛查效率^[9]。

2 基于血浆EBV DNA及肿瘤—淋巴结—转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期的预后预测模型

目前,国际癌症联盟/美国联合癌症委员会的TNM分期系统是预测鼻咽癌患者预后和指导治疗的金标准。然而,具有相似TNM分期并接受相似治疗的患者临床结果存在显著异质性,表明单靠TNM分期系统不足以预测预后,需考虑其它临床病理因素或血清生物标志物^[1]。因此,补充TNM分期系统并完善鼻咽癌预后的预测模型至关重要。

2.1 列线图(Nomogram)模型

Tang等^[10]基于多因素分析结果,将年龄、性别、体质量指数、T分期、N分期和治疗前的高敏C反应蛋白、乳酸脱氢酶、血红蛋白和血浆EBV DNA等独立预后因素纳入Nomogram模型来预测鼻咽癌患者的无病生存期,该模型的C指数为0.728,较TNM分期的C指数0.609有显著提高,具有更强的辨别力。Shao等^[11]同样通过多因素Cox回归确定变量,并将其纳入Nomogram模型来估计总生存期(overall survival, OS)。该Nomogram模型判别能力显著优于TNM分期(C指数:0.716 vs. 0.643;曲线下面积:0.717 vs. 0.643)。此外,Sun等^[12]建立的Nomogram

模型可以识别不同风险水平的局部复发鼻咽癌患者并预测其OS,同时也可以用来指导局部复发鼻咽癌患者的个体化治疗。

2.2 递归分区分析(recursive partitioning analysis, RPA)模型

中山大学肿瘤防治中心首次将血浆EBV DNA与初治转移及治疗后转移的鼻咽癌患者的M1期结合,建立了包含血浆EBV DNA的风险分层系统,其优于单纯基于图像的模型,具有较高的曲线下面积和一致性指数^[13]。Chan等^[14]的研究首次证明,治疗前血浆EBV DNA是进一步推导预后RPA组的最重要的非解剖因素,在该研究中,血浆EBV DNA由于解剖学因素,成为OS的唯一预后因素,2 500拷贝/mL是将M1细分为两个新生M1型鼻咽癌预后组的可靠截断值。Xiang等^[15]开发的RPA分期系统分别确定了血浆EBV DNA阴性和阳性鼻咽癌的TNM分期分组,将不同的血浆EBV DNA结果视为两种疾病亚型。

3 EBV的预后监测价值

多数早期鼻咽癌患者在放疗后能达到完全的临床缓解,但30%~40%的晚期患者仍然会发生远处转移或局部区域复发,这可能是由于残留的微小病灶无法被当前成像技术检测到。如果能识别出不同复发转移风险的患者,则针对高危患者可以增加治疗强度,进一步提高其生存率;针对低危患者,则可以减低治疗强度,避免过度治疗^[2]。

3.1 血浆EBV DNA的预后价值

血浆EBV DNA(细胞游离EBV DNA)是循环肿瘤DNA的其中一种,在鼻咽癌中可以灵敏地检测到,既可以用于鼻咽癌筛查,也可以用于治疗后复发及预后之间的相关性分析。现有的研究已经证实血浆EBV DNA浓度与肿瘤分期、复发率、生存率和疾病残留相关。

3.1.1 治疗前血浆EBV DNA 2004年中国台湾的一项研究将1 500拷贝/mL作为治疗前血浆EBV DNA的截断值,并发现治疗前和放疗后血浆EBV DNA的存在与OS和无局部复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS)显著相关^[2]。Chen等^[16]的研究将385例Ⅱ期鼻咽癌患者根据肿瘤总体积和治疗前血浆EBV DNA是否能检出分为高危组和低危组,并发现高危组的3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)、LRFS和无远处转移生存期(distant metastasis-free survival, DMFS)更低。对于Ⅲ期鼻咽癌患者,Twu等^[17]使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线

方法选择1 000 拷贝/mL作为治疗前血浆EBV DNA截止点,证明高病毒载量患者的OS、PFS、DMFS和LRFS较差。

3.1.2 治疗中及治疗后血浆EBV DNA 在局部区域晚期鼻咽癌(locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma, LA-NPC)患者中,诱导化疗完成时的血浆EBV DNA载量是早期预后的有力预测指标^[18]。放疗中期血浆EBV DNA是否为0是不良预后的独立因素^[19],治疗结束时血浆EBV DNA阳性患者的OS、无失败生存率(failure-free survival, FFS)和DMFS较差,辅助治疗可显著改善这部分患者的OS和DMFS^[20]。香港一项研究表明,治疗后6~8周的血浆EBV DNA水平比国际癌症联盟分期更能有效预测PFS和OS^[21],使用NGS在治疗后6~8周对血浆EBV DNA进行靶向测序可以进一步改善预测效果^[21]。Lv等^[22]的研究中,6.5%的患者在治疗后3个月检测到血浆EBV DNA,与肿瘤残留显著相关。此外,治疗后血浆EBV DNA水平还可以预测患者的肿瘤复发,但最佳阈值尚不清楚,Hsu等^[23]发现,在400 拷贝/mL EBV DNA的临界值下,敏感性为46%,特异性为94%,在远处转移患者中,EBV DNA的中位水平为1 965 拷贝/mL,而局部复发患者的中位EBV DNA水平为264 拷贝/mL。远处转移的鼻咽癌患者和局部区域复发的鼻咽癌患者之间EBV DNA水平的差异可能是由于转移性鼻咽癌患者的疾病负担较高引起。Cao等^[24]推荐0 拷贝/mL作为检测鼻咽癌复发的最佳临界值,而当使用极高的1 000 000 拷贝/mL作为临界值时,在检测远处转移和局部复发方面获得了100%的特异性,但敏感性非常低(远处转移为27.3%,局部复发为0%)。

3.1.3 多时间点血浆EBV DNA联合预测 多时间点的动态监测显示出血浆EBV DNA载量在不同时间点的变化对预后具有重要意义。Li等^[25]回顾性分析了1 077例非转移性鼻咽癌患者,研究了治疗前和治疗后3个、12个、24个和36个月血浆EBV DNA载量的预后价值。Wang等^[26]结合高风险LA-NPC患者的原发肿瘤靶区、区域淋巴结靶区、诱导化疗后血浆EBV DNA和放疗结束血浆EBV DNA进行风险分层,将患者分为低、中、高危3组,动态监测血浆EBV DNA载量,并结合其他临床因素进行个体化治疗,是提高鼻咽癌患者预后预测精度的有效方法。Lv等^[27]最新的研究共收集了1 000例接受根治性放化疗的鼻咽癌患者治疗过程中12个时间点的外周血(12个检测时间点分别是治疗开始前、每程新辅助化疗后、放疗期间每周、放疗结束后1周以及

放疗结束后1~3个月),首次完整地绘制了诱导化疗以及放疗过程中血浆EBV DNA的动态变化图谱,并利用无监督聚类的方法,根据各时间点血浆EBV DNA清零分组间的危险比将患者划分为早反应型-type A、早反应型-type B、中等反应型、迟反应型-type A、迟反应型-type B和治疗抵抗型,进一步完善了基于血浆EBV DNA清零规律的分型体系。

3.2 其他EBV相关生物标志物

3.2.1 DNA甲基化 DNA甲基化一般发生在胞嘧啶—磷酸—鸟嘌呤二核苷酸(cytosine-phosphate-guanine dinucleotide, CpG)位点,启动子经DNA甲基转移酶催化甲基化而失去转录活性。在多数癌症类型中,启动子高甲基化所致的基因沉默可导致抑癌基因(tumor suppressor gene, TSG)在肿瘤细胞中的失活,而鼻咽癌患者中EBV诱导的是宿主基因组的甲基化^[28],使得肿瘤细胞具有高CpG甲基化的独特表型^[29]。整合素 $\alpha 4$ 、Ras相关雌激素受调基因、锌指蛋白671等基因的甲基化水平同样可以区分鼻咽癌患者和非鼻咽癌患者^[30]。此外,EBV在鼻咽癌中建立潜伏期感染时会促进潜伏膜蛋白的CpG位点发生高甲基化。这种甲基化不同于TSG表达沉默,其有助于EBV进行免疫逃逸,并参与调控鼻咽癌的侵袭与转移^[31]。分析EBV相关肿瘤的表现遗传修饰有助于阐明鼻咽癌的发病机制并促进新治疗方法的开发。

3.2.2 miRNAs miRNAs为肿瘤细胞主动分泌,其水平随着肿瘤细胞的生成、凋亡而不断变化。miRNAs主要通过抑制TSGs转录信使RNA(messenger RNA, mRNA)的翻译而沉默TSGs。EBV相关鼻咽癌患者中,相当一部分的miRNAs表达水平上升。例如,miR-BART19-3p在鼻咽癌组织中呈高表达,其主要通过抑制靶基因APC以促进肿瘤生长与抑制凋亡^[32];miR-BART1-5p通过激活AMPK/mTOR/HIF1通路,促进鼻咽癌的糖酵解和血管生成,从而促进肿瘤的生长和晚期转移^[33];鼻咽癌患者的miR-BART7和miR-BART13水平显著高于健康对照者,而非鼻咽癌癌症患者。此外,晚期患者的miR-BART7水平升高与转移性进展有关^[34]。

3.2.3 其他RNA EB病毒编码的RNA1/2(epstein-barr virus encoded RNA 1 or 2, EBER1/2)是EBV非编码RNA,是EBV潜伏感染细胞(包括鼻咽癌细胞)中发现的最丰富的病毒转录本,在EBV相关鼻咽癌的发展中起到重要作用。EBER诱导EBV相关鼻咽癌细胞中胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的产生,而有助于依赖IGF-1的鼻咽癌细胞增殖。EBER还可通过阻断蛋白激酶

R磷酸化来抵抗干扰素(interferon, IFN)诱导和细胞因子—细胞凋亡抗原1介导的细胞凋亡。鼻咽癌患者和非鼻咽癌对照组的EBER-1表达有显著差异,且预测鼻咽癌患者较好预后的效果良好。EBER-2虽然结构上与EBER-1相似,但可能与鼻咽癌患者的预后不良相关^[35]。

4 基于EBV的个体化治疗

依据肿瘤的生物标志物水平,针对不同复发和转移风险的鼻咽癌患者制定最佳的个体化治疗方案是目前的研究热点。

2019年香港学者开展了一项基于生物标志物的随机对照试验,将放疗后仍有血浆EBV DNA残留的鼻咽癌高危患者随机分为了辅助化疗组(顺铂和吉西他滨)与观察组。然而,与观察组相比,辅助化疗组没有显示出显著的生存益处。在这项试验中,一方面是在放疗结束后6~8周检测血浆EBV DNA以及放疗完成与辅助化疗开始之间存在12周的长间隔。另一方面,该研究辅助化疗的依从性较差,这些因素都可能影响辅助化疗的疗效。因此,近些年的研究重点从放疗后转移到了治疗前以及治疗中,这两个节点的血浆EBV DNA水平与鼻咽癌的疗效及预后密切相关,可指导临床医生制定个体化的治疗方案^[19]。

根据几项最新的回顾性研究发现,针对N分期的患者,Liu等^[36]比较了接受不同化疗的不同风险组患者的预后。结果显示,低风险组(N0~N1期和EBV DNA<4 000)接受新辅助化疗联合同步放疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)的患者5年DMFS明显优于单独接受CCRT的患者(96.2% vs. 91.3%)。在中风险组(N0~N1期和EBV DNA≥4 000及N2~N3期和EBV DNA<4 000)和高风险组(N2~N3和EBV DNA≥4 000)中,IC或辅助化疗联合CCRT与单独CCRT的比较表明所有终点的生存率均无显著提高。在IV期鼻咽癌患者中,治疗前血浆EBV DNA≥1 500的患者从紫杉烷类、顺铂和5-氟尿嘧啶治疗中受益更大,相比之下,紫杉烷类联合顺铂及顺铂联合5-氟尿嘧啶疗效较差^[37]。在局部晚期鼻咽癌患者中,治疗前血浆EBV DNA>4 000的患者、接受IC联合CCRT患者的DMFS和PFS显著高于仅接受CCRT的患者^[38]。在另一项针对局部晚期鼻咽癌的研究中,低风险组(治疗前血浆EBV DNA<6 000的局部晚期鼻咽癌)中,CCRT较单纯放疗更能减少远处转移,而在高风险组(治疗前血浆EBV DNA≥6 000的局部晚期鼻咽癌)中,IC+CCRT和IC+IMRT的生存结局相近。此外,近期的

一项回顾性研究重点关注放疗中的EBV,发现放疗期间仍有血浆EBV DNA残留的局部晚期鼻咽癌患者,通过辅助化疗可显著获益^[19]。

目前基于EBV个体化治疗的随机临床试验正在逐步开展,Tang等^[39]将341名低危鼻咽癌患者(II期/T3N0M0无不良特征:所有淋巴结大小<3 cm,无IV/Vb区淋巴结转移;无结外延伸;EBV DNA<4 000)随机分配接受单独IMRT或CCRT,结果发现单独IMRT组的3年FFS为90.5%,而CCRT组为91.9%,证明了在低危鼻咽癌患者中单独实施放疗的疗效不亚于CCRT,并且可以显著改善放疗期间的生活质量。针对诱导化疗敏感(诱导化疗后疗效评价为完全缓解(CR)/部分缓解(PR)且血浆EBV DNA降为0)的III期低风险(治疗前血浆EBV DNA<4 000)患者,Guo等^[40]将放疗剂量由70 Gy下调至60 Gy,发现接受60 Gy患者的2年PFS仍可达到94.8%(95%CI: 90.7%~98.9%),并不亚于接受70 Gy的患者,且放疗相关的毒副反应如皮肤纤维化、口干与听觉损伤的发生率显著降低。针对局部晚期鼻咽癌的低风险患者(治疗前血浆EBV DNA<4 000),Li等^[41]将332名患者随机分配接受两个周期或3个周期同时进行的基于顺铂的放化疗,在PFS方面,两个周期组的3年PFS率为88.0%,3个周期组为90.4%,差异为2.4%(95%CI: -4.3~9.1, $P_{\text{非劣效性}}=0.014$),在毒副反应方面,3个周期组的总体全级别和3~4级毒性负担较重。因此,两个周期顺铂可替代传统3个周期顺铂作为这类低风险患者低毒等效的替代治疗方案。对于局部晚期鼻咽癌高风险患者(治疗前血浆EBV DNA≥4 000),156名患者被随机分配接受CCRT联合肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)输注或单独CCRT,在中位随访62.3个月后,观察到CCRT联合TIL组与CCRT单独组的3年PFS率无显著差异(75.6% vs. 74.4%, 风险比: 1.08; 95% CI: 0.62~1.89)^[42]。

5 小结与展望

早期诊断及早期治疗是提高鼻咽癌生存率的关键,EBV相关的肿瘤标志物为鼻咽癌的早期筛查、诊断及筛选不同风险的患者提供了可能性。由于肿瘤存在异质性,提供针对性的个体化治疗方案是改善预后的方法之一。目前,基于治疗前血浆EBV DNA的有关研究,结合肿瘤TNM分期的风险分级为鼻咽癌患者的分层治疗提供了重要思路与方向。多药联合、免疫检查点抑制剂在不同复发和转移风险鼻咽癌中的应用研究正在逐步展开。针

对不同危险分层的患者,开展增效及减毒临床研究,可进一步提高鼻咽癌患者的生存率,改善患者的生活质量。

参考文献:

- [1] CHEN Y P, CHAN A, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80.
- [2] TAN R, PHUA S, SOONG Y L, et al. Clinical utility of Epstein-Barr virus DNA and other liquid biopsy markers in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer communications*, 2020, 40(11): 564-585.
- [3] CHEN Y F, ZHAO W L, LIN L D, et al. Nasopharyngeal Epstein-Barr virus load: an efficient supplementary method for population-based nasopharyngeal carcinoma screening[J]. *Plos one*, 2015, 10(7): e132669.
- [4] CHAN K, WOO J, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer[J]. *The new England journal of medicine*, 2017, 377(6): 513-522.
- [5] LAM W, JIANG P, CHAN K, et al. Sequencing-based counting and size profiling of plasma Epstein-Barr virus DNA enhance population screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 2018, 115(22): E5115-E5124.
- [6] JIANG C, CHEN J, XIE S, et al. Evaluation of circulating EBV microRNA BART2-5p in facilitating early detection and screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. *The international journal of cancer*, 2018, 143(12): 3209-3217.
- [7] WU X, TAY J K, GOH C K, et al. Digital CRISPR-based method for the rapid detection and absolute quantification of nucleic acids[J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120876.
- [8] JIANG C, ZHENG X, LIN L, et al. CRISPR Cas12a-mediated amplification-free digital DNA assay improves the diagnosis and surveillance of Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biosens bioelectron*, 2023, 237: 115546.
- [9] LI T, LI F, GUO X, et al. Anti-Epstein-Barr virus BNLf2b for mass screening for nasopharyngeal cancer[J]. *The new England journal of medicine*, 2023, 389(9): 808-819.
- [10] TANG L Q, LI C F, LI J, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of the national cancer institute*, 2016, 108(1): djv291.
- [11] ZHANG L L, XU F, SONG D, et al. Development of a nomogram model for treatment of nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *JAMA network open*, 2020, 3(12): e2029882.
- [12] SUN X S, LIANG Y J, JIA G D, et al. Establishment of a prognostic nomogram to identify optimal candidates for local treatment among patients with local recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oral oncology*, 2020, 106: 104711.
- [13] ZHENG W H, HE X J, CHEN F P, et al. Establishing M1 stage subdivisions by incorporating radiological features and Epstein-Barr virus DNA for metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Annals of translational medicine*, 2020, 8(4): 83.
- [14] CHAN S K, O'SULLIVAN B, HUANG S H, et al. An exploratory study of refining tnm-8 m1 categories and prognostic subgroups using plasma ebv dna for previously untreated de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(8): 1923.
- [15] LI W Z, WU H J, LV S H, et al. Assessment of survival model performance following inclusion of Epstein-Barr virus dna status in conventional tnm staging groups in Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma[J]. *JAMA network open*, 2021, 4(9): e2124721.
- [16] CHEN Q Y, GUO S Y, TANG L Q, 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[J]. *Cancer research and treatment*, 2018, 50(3): 861-871.
- [17] TWU C W, WANG W Y, TSOU H H, et al. Effects of Epstein-Barr virus viral load and different treatment modality for stage III nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head neck*, 2020, 42(8): 1765-1774.
- [18] HUANG C L, SUN Z Q, GUO R, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA load after induction chemotherapy predicts outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2019, 104(2): 355-361.
- [19] CHEN J, CHENG H, LIANG Y, et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with different midpoint-radiotherapy Epstein-Barr virus DNA plasma loads[J]. *Oral oncology*, 2024, 156: 106938.
- [20] LIANG S B, ZHANG N, CHEN D M, et al. Prognostic value of gross tumor regression and plasma Epstein Barr Virus DNA levels at the end of intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiotherapy and oncology*, 2019, 132: 223-229.
- [21] CHAN D, LAM W, HUI E P, et al. Improved risk stratification of nasopharyngeal cancer by targeted sequencing of Epstein-Barr virus DNA in post-treatment plasma[J]. *Annals of oncology*, 2022, 33(8): 794-803.
- [22] LV J W, ZHOU G Q, LI J X, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor residue after intensity-modulated radiation therapy and its association with post-radiation plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic Acid in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of cancer*, 2017, 8(5): 861-869.
- [23] HSU C L, CHAN S C, CHANG K P, et al. Clinical sce-

- nario of EBV DNA follow-up in patients of treated localized nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral oncology, 2013, 49(6): 620-625.
- [24] CAO S M, MIN H Q, GAO J S, et al. Significance of cell-free Epstein-Barr virus DNA in monitoring prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese journal of cancer, 2003, 22(3): 302-306.
- [25] LI W, CHEN J, LIANG B, et al. Long-term monitoring of dynamic changes in plasma EBV DNA for improved prognosis prediction of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer medicine, 2021, 10(3): 883-894.
- [26] WANG G, DONG Z, HUANG C, et al. The value of integrating tumor volume and plasma Epstein-Barr virus DNA load during sequential chemoradiotherapy for prognostic prediction and therapeutic guidance in high-risk locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral oncology, 2023, 145: 106500.
- [27] LV J, XU L X, LI Z X, et al. Longitudinal on-treatment circulating tumor DNA as a biomarker for real-time dynamic risk monitoring in cancer patients: The EPSEASON study[J]. Cancer cell, 2024, 42(8): 1401-1414.
- [28] ZHAO Z, LIU W, LIU J, et al. The effect of EBV on WIF1, NLK, and APC gene methylation and expression in gastric carcinoma and nasopharyngeal cancer[J]. Journal of medical virology, 2017, 89(10): 1844-1851.
- [29] ZHENG X H, WANG R Z, LI X Z, et al. Detection of methylation status of Epstein-Barr virus DNA C promoter in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer science, 2020, 111(2): 592-600.
- [30] ZHAO W, MO Y, WANG S, et al. Quantitation of DNA methylation in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma by bisulfite amplicon sequencing[J]. BMC cancer, 2017, 17(1): 489.
- [31] ZHANG L, WANG R, XIE Z, The roles of DNA methylation on the promotor of the Epstein-Barr virus (EBV) gene and the genome in patients with EBV-associated diseases[J]. Applied microbiology and biotechnology, 2022, 106(12): 4413-4426.
- [32] ZHANG Q, LUO D, XIE Z, et al. The oncogenic role of mir-bart19-3p in epstein-barr virus-associated diseases[J]. Biomed research international, 2020, 2020: 5217039.
- [33] WANG J, LIU Y, ZHANG Y, et al. Targeting exosomes enveloped EBV-miR-BART1-5p-antagomiRs for NPC therapy through both anti-vasculogenic mimicry and anti-angiogenesis[J]. Cancer medicine, 2023, 12(11): 12608-12621.
- [34] ZHANG G, ZONG J, LIN S, et al. Circulating Epstein-Barr virus microRNAs miR-BART7 and miR-BART13 as biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis and treatment[J]. International journal of cancer, 2015, 136(5): E301-E312.
- [35] ZENG Z, FAN S, ZHANG X, et al. Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 (EBER-1) could predict good prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Clinical and translational oncology, 2016, 18(2): 206-211.
- [36] LIU L T, CHEN Q Y, TANG L Q, et al. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy plus concurrent crt versus concurrent crt alone in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a study based on EBV DNA[J]. Journal of the national comprehensive cancer network, 2019, 17(6): 703-710.
- [37] LIU S L, SUN X S, XIE H J, et al. Comparing three induction chemotherapy regimens for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma based on TNM stage and plasma Epstein-Barr virus DNA level[J]. BMC cancer, 2020, 20(1): 89.
- [38] DU X J, TANG L L, CHEN L, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Defining high-risk patients who may benefit before concurrent chemotherapy combined with intensity-modulated radiotherapy[J]. Scientific reports, 2015, 5: 16664.
- [39] TANG L, GUO R, ZHANG N, et al. Effect of radiotherapy alone vs radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial[J]. The journal of the American medical association, 2022, 328(8): 728-736.
- [40] GUO S, YANG J, SUN X, et al. Reduced-dose radiotherapy for Epstein-Barr virus DNA selected staged III nasopharyngeal carcinoma: A single-arm, phase 2 trial[J]. European journal of cancer, 2023, 194: 113336.
- [41] LI X Y, LUO D H, GUO L, et al. Deintensified chemoradiotherapy for pretreatment Epstein-Barr virus DNA-selected low-risk locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase II randomized noninferiority trial [J]. Journal of clinical oncology, 2022, 40(11): 1163-1173.
- [42] LIANG Y, CHEN Q, XU J, et al. A phase II randomised controlled trial of adjuvant tumour-infiltrating lymphocytes for pretreatment Epstein-Barr virus DNA-selected high-risk nasopharyngeal carcinoma patients[J]. European journal of cancer, 2023, 191: 112965.

本文引用格式:

陈洁,梁树铭,刘丽婷,等.基于EB病毒特异性标志物的鼻咽癌早期诊断和个体化综合治疗[J].广西医科大学学报, 2024, 41(9): 1289-1295. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.008

CHEN J, LIANG S M, LIU L T, et al. Early diagnosis and personalized comprehensive treatment of nasopharyngeal carcinoma based on Epstein-Barr virus-specific markers [J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(9): 1289-1295. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.008