

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.14.010

文章编号: 1005-8982 (2021) 14-0052-08

实验研究·论著

咽后淋巴结转移鼻咽癌患者血浆EBV DNA 和血清EB抗体与预后的关系*

叶倩¹, 万鑫蕊¹, 宗井凤², 陈岩松¹, 崔兆磊¹, 陈燕³

[福建医科大学附属肿瘤医院(福建省肿瘤医院) 1. 检验科, 2. 放疗科,
3. 生物化学分子生物学研究室, 福建 福州 350014]

摘要: **目的** 探讨咽后淋巴结转移鼻咽癌(NPC)患者血浆Epstein-Barr病毒(EBV)DNA和血清EB病毒衣壳抗原IgA抗体(VCA-IgA)、EB病毒早期抗原IgA抗体(VEA-IgA)与疗效、预后的关系。**方法** 回顾分析139例咽后淋巴结转移NPC患者的临床资料,用qRT-PCR法检测血浆EBV-DNA水平,酶联免疫吸附试验检测EB病毒VCA-IgA、VEA-IgA水平,根据疗效评价分为缓解组和进展组,比较治疗前后三项指标水平差异,分析治疗前各指标与临床预后、总生存的关系,Kaplan-Meier法计算生存率,Cox回归模型进行预后因素分析。**结果** 不同T分期、N分期和临床分期的EBV DNA浓度,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同临床分期VCA-IgA浓度和VEA-IgA浓度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),不同年龄、性别的EBV DNA浓度、VCA-IgA浓度和VEA-IgA浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。咽后淋巴结转移NPC患者治疗前后血浆EBV DNA浓度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗前后VCA-IgA浓度和VEA-IgA浓度比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。缓解组与进展组治疗前后EBV DNA差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),VCA-IgA和VEA-IgA差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者4年总生存率为72.7%,T₁期、T₂期、T₃期、T₄期的4年总生存率分别为89.5%、80.8%、71.4%和59.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$),有无远处转移、是否疾病进展和是否复发患者中位生存期和4年生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Cox回归模型分析结果表明:临床分期[HR=2.162(95% CI: 1.130, 3.215), $P < 0.05$]、EBV DNA水平[HR=2.324(95% CI: 1.242, 5.529), $P < 0.05$]、颈部淋巴结转移侧数[HR=3.012(95% CI: 0.653, 5.564), $P < 0.05$]是影响NPC生存率的危险因素。**结论** EBV DNA、VCA-IgA及VEA-IgA可为咽后淋巴结转移NPC患者的疗效监测、预后判断和个体化治疗提供帮助。

关键词: 鼻咽肿瘤; EB病毒DNA/DNA; 疗效比较研究; 预后

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Relationship of plasma EBV DNA and serum EBV antibodies with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph node metastasis*

Qian Ye¹, Xin-Rui Wan¹, Jing-feng Zong², Yan-song Chen¹, Zhao-lei Cui¹, Yan Chen³

[1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Radiation Oncology, 3. Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology Research, Fujian Medical University Cancer Hospital (Fujian Cancer Hospital),
Fuzhou, Fujian 350014, China]

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA and serum

收稿日期: 2021-01-29

*基金项目: 福建省自然科学基金(No: 2018J01273)

[通信作者] 陈燕, E-mail: yanc99@sina.com; Tel: 13905010494

EBV viral capsid antigen antibody (VCA-IgA) and EBV early antigen antibody (VEA-IgA) with therapeutic efficacy and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) with retropharyngeal lymph node metastasis.

Methods We retrospectively analyzed 139 cases of NPC patients with retropharyngeal lymph node metastasis. The real-time fluorescent quantitative PCR was applied to detect the plasma EBV DNA level, while enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine EBV VCA-IgA and VEA-IgA levels. According to the curative effect, the patients were divided into remission group and progression group, and the changes in the levels of these indexes before and after the treatments were compared. The relationship of the levels of these indexes with the prognosis and overall survival was analyzed, with survival rate calculated via Kaplan-Meier method and prognostic factors analyzed via Cox regression model. **Results** The concentrations of EBV DNA differed among different T stages, N stages and clinical stages ($P < 0.05$), while the concentrations of EBV VCA-IgA and VEA-IgA differed among different clinical stages ($P < 0.05$). However, the concentrations of EBV DNA, EBV VCA-IgA and VEA-IgA did not differ among patients with different age and gender ($P > 0.05$). The concentration of EBV DNA after treatment was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the levels of VCA-IgA and VEA-IgA antibodies before and after treatment ($P > 0.05$). The difference in the level of EBV DNA before and after the treatment was different between the remission group and progression group ($P < 0.05$), while the differences in the levels of VCA-IgA and VEA-IgA antibodies before and after the treatment did not differ between the two groups ($P > 0.05$). The 4-year overall survival rate was 72.7%, while that of patients in stage T₁, T₂, T₃ and T₄ was 89.5%, 80.8%, 71.4%, and 59.6%, respectively, with statistically significant differences ($P < 0.001$). The median survival and 4-year survival rates were different among patients with or without distant metastasis, disease progression or relapse ($P < 0.05$). Multivariate analysis with Cox regression model showed that clinical stage [$\hat{HR} = 2.162$ (95% CI: 1.13, 3.215)], EBV DNA level [$\hat{HR} = 2.324$ (95% CI: 1.242, 5.529)], and the number of cervical lymph node metastases [$\hat{HR} = 3.012$ (95% CI: 0.653, 5.564)] were risk factors for the survival rate of NPC patients. **Conclusions** EBV DNA, VCA-IgA and VEA-IgA can be helpful for efficacy evaluation, prognosis estimation, and individualized treatment of NPC with retropharyngeal lymph node metastasis.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; EBV DNA; EBV VCA-IgA; EBV VEA-IgA; efficacy evaluation; prognosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于头颈部的常见恶性肿瘤,好发于东南亚和我国两广、福建等南方地区,其发生、发展与环境、遗传、化学等因素相关^[1]。由于其解剖位置深,较难进行早期诊断,非角化性、未分化型为主要类型,与其他头颈部恶性肿瘤相比,NPC发生淋巴结转移率高,其中咽后淋巴结转移率>70%。咽后淋巴结作为NPC淋巴结转移的首站,其转移对肿瘤负荷和判断预后具有重要临床意义,尤其对总生存率和远处转移生存率有较大影响,但对NPC预后的影响尚有争议^[2]。Epstein-Barr病毒(EBV)是常见的一种γ疱疹病毒,与NPC的发生、发展密切相关。近年来的研究发现,血浆EBV DNA在NPC患者疗效监测和预后评价中有重要意义,尤其是治疗前后EBV DNA浓度的变化对NPC患者远处转移和局部复发有重要临床意义^[3]。单项筛查VCA-IgA敏感性高,VEA-IgA特异性高,但易导致漏诊和误诊的发生,故联合检测EBV DNA、VCA-IgA、

VEA-IgA对提高NPC早期诊断的敏感性和特异性具有重要意义^[4]。本研究回顾分析所收集病例的临床资料和EB病毒相关指标,对影响NPC预后的多种因素进行分析,以期对临床应用提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月–2015年12月福建省肿瘤医院经鼻咽纤维镜检查、鼻咽病理活检确诊为NPC的咽后淋巴结转移NPC患者139例。其中,男性107例,女性32例;年龄19~75岁,中位年龄47岁;病理分型以非角化型鳞癌为主,占98.6%(137/139)。根据AJCC分期(第8版)^[5],初诊时Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期患者所占比例分别为3.6%(5/139)、33.1%(46/139)、63.3%(88/139)。

1.2 标本采集

分别抽取治疗前后患者清晨空腹静脉血8 ml。

4 ml 于分离胶促凝管中,4 ml 于 EDTA 抗凝管中,均室温或 2~8℃ 静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 5min,分离得血清和血浆,标本于-20℃ 冰箱冷冻待检。

1.3 检测方法

血浆 EBV DNA 采用 qRT-PCR,试剂为中山大学达安基因股份有限公司生产,将待检血浆按照 EBV DNA 检测试剂盒操作说明书进行核酸提取:50 μ l DNA 裂解液振荡混匀,100℃ 干浴 10 min,以 13 000 r/min 离心 5 min,各取 2 μ l 上清液进行 PCR 反应。反应参数:93℃ 预变性 2 min,93℃ 变性 45 s,55℃ 退火及延伸 60 s,共 10 个循环进行预扩增,随后按如下条件进行 PCR 扩增:93℃ 变性 30 s,55℃ 退火及延伸 45 s,共 30 个循环。同步扩增试剂盒内标准品和质控品,根据标准曲线 CT 值由仪器分析软件自动计算各样本病毒拷贝数,>500 copies/ml 定义为阳性,质控品用于监控反应。血清 EBV VCA-IgA、VEA-IgA 采用酶联免疫吸附试验,试剂盒由德国欧蒙医学实验诊断股份有限公司生产,操作方法按照说明书规范进行,以 S/CO>1.1 定义为阳性。

1.4 疗效评价

患者完成治疗计划 3 个月后,依据体格检查、鼻咽镜、核磁共振成像等结果进行近期疗效评价,依据世界卫生组织实体瘤评价标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。

1.5 随访

所有患者每周放疗、化疗期间体检,在出院后 2 年内每 3 个月随访 1 次,出院后第 3~5 年每半年随访 1 次。随访方式为门诊和电话随访,随访内容包括完善的体检、血液学检查、胸片或胸部 CT、腹部超声、纤维鼻咽镜,每半年复查鼻咽 MRI,局部或颈淋巴结复发均需病理学诊断证实。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。非正态分布的计量资料以中位数和四分位数[M(P₂₅, P₇₅)]表示,比较采用 Wilcoxon 秩和检验,两独立样本差值比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法绘制

生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。采用 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 咽后淋巴结转移 NPC 患者治疗前 EBV DNA、VCA-IgA、VEA-IgA 与临床病理特征关系

139 例咽后淋巴结转移 NPC 患者在治疗前 EBV DNA、VCA-IgA、VEA-IgA 的阳性检出率分别为 95.7%(133/139)、93.5%(130/139)、59.7%(83/139)。不同 T 分期、N 分期和临床分期的 EBV DNA 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同临床分期 VCA-IgA 浓度和 VEA-IgA 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$),不同年龄、性别的 EBV DNA 浓度、VCA-IgA 浓度和 VEA-IgA 浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各临床病理特征咽后淋巴结转移 NPC 患者治疗前 EBV DNA、VCA-IgA、VEA-IgA 水平比较 M(P₂₅, P₇₅)

临床病理特征	<i>n</i>	EBV DNA 水平 对数值	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
性别				
男	107	3.14(2.69,3.84)	-1.203	0.599
女	32	3.13(2.76,3.87)		
年龄				
< 47 岁	67	3.15(2.69,3.59)	-1.906	0.137
≥ 47 岁	72	3.12(2.71,3.97)		
T分期				
T ₁ 、T ₂ 期	51	2.14(2.01,3.17)	-2.473	0.032
T ₃ 、T ₄ 期	88	3.68(2.91,4.63)		
N分期				
N ₁ 期	24	2.31(2.06,3.74)	-2.094	0.039
N ₂ 、N ₃ 期	115	3.29(2.72,4.97)		
临床分期				
I、Ⅱ期	5	2.60(2.29,3.22)	-3.024	0.002
Ⅲ、Ⅳ期	134	3.94(2.71,4.77)		

2.2 咽后淋巴结转移 NPC 患者治疗前后 EBV DNA、VCA-IgA、VEA-IgA 水平的变化

咽后淋巴结转移 NPC 患者治疗前后血浆 EBV DNA 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗前后 VCA-IgA 浓度和 VEA-IgA 浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

续表 1

临床病理特征	VCA-IgA(S/CO)	Z 值	P 值
性别			
男	3.73(2.16,6.00)	-1.142	0.723
女	3.37(1.73,6.18)		
年龄			
< 47 岁	4.00(2.20,6.31)	-1.264	0.539
≥ 47 岁	3.54(1.70,5.80)		
T分期			
T ₁ 、T ₂ 期	3.71(2.20,5.81)	-1.113	0.775
T ₃ 、T ₄ 期	3.63(1.79,6.18)		
N分期			
N ₁ 期	3.61(1.58,5.75)	-1.198	0.615
N ₂ 、N ₃ 期	3.70(2.13,6.19)		
临床分期			
I、Ⅱ期	2.21(1.23,5.20)	-2.473	0.032
Ⅲ、Ⅳ期	3.94(1.97,6.17)		

临床病理特征	VEA-IgA(S/CO)	Z 值	P 值
性别			
男	1.65(1.38,3.69)	-1.723	0.221
女	1.71(1.22,3.85)		
年龄			
< 47 岁	1.42(1.18,4.02)	-1.459	0.332
≥ 47 岁	1.24(1.13,3.90)		
T分期			
T ₁ 、T ₂ 期	1.68(1.30,4.83)	-1.348	0.448
T ₃ 、T ₄ 期	1.83(1.64,4.60)		
N分期			
N ₁ 期	1.36(1.26,4.40)	-1.912	0.137
N ₂ 、N ₃ 期	1.50(1.45,4.65)		
临床分期			
I、Ⅱ期	1.25(1.15,4.59)	-2.126	0.036
Ⅲ、Ⅳ期	2.30(1.23,6.75)		

2.3 咽后淋巴结转移 NPC 患者治疗前后 EBV DNA、VCA-IgA、VEA-IgA 的变化与临床疗效的关系

根据治疗后的临床转归,将 139 例患者分为缓解组(CR、PR)和进展组(SD、PD),其中缓解组占 63.31%(88/139),进展组占 36.69%(51/139)。两组治疗前后 EBV DNA 差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),VCA-IgA 和 VEA-IgA 差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 咽后淋巴结转移 NPC 患者生存率分析

所有患者自确诊之日进行随访观察,死亡患者随访至死亡日,存活患者随访至 2019 年 3 月截止,中位随访时间 51 个月(3~63 个月),计算患者的生存率。本研究 81 例预后良好,44 例死亡,14 例失访,失访率为 10.07%。经 MRI、CT 以及组织病理学方法证明 33 例进展,11 例局部复发,51 例远处转移,其中 8 例骨转移,6 例肺转移,4 例肝转移,33 例多部位转移。咽后淋巴结转移 NPC 患者 4 年总生存率为 72.7%,T₁期、T₂期、T₃期、T₄期的 4 年总生存率分别为 89.5%、80.8%、71.4%、59.6%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=43.395$, $P=0.000$) (见图 1)。无远处转移患者和远处转移患者 4 年生存率分别为 87.3% 和 51.3%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=11.282$, $P=0.001$)。远处转移患者和未远处转移患者的中位生存时间分别为 32 个月和 46 个月,经 Log-rank χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=7.318$, $P=0.007$),远处转移组低于未远处转移组(见图 2)。缓解组和进展组 4 年生存率分别为 85.6% 和 31.8%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=16.764$, $P=0.001$)。缓解组和进展组中位生存时间分别为 48 个月和 31 个月,经 Log-rank χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=10.253$, $P=0.003$),缓解组高于进展组(见图 3)。无复发患者和复发患者 4 年生存率分别为 72.6% 和 61.9%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=9.573$, $P=0.004$)。无复发

表 2 咽后淋巴结转移 NPC 患者治疗前后 EBV DNA、VCA-IgA、VEA-IgA 水平比较 [n=139, M(P₂₅, P₇₅)]

指标	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
EBV DNA(copies/ml)对数值	3.54(2.7,4.85)	1.81(1.18,2.70)	-6.739	0.000
VCA-IgA(S/CO)	3.57(2.19,6.00)	3.05(1.75,5.80)	-1.115	0.265
VEA-IgA(S/CO)	1.51(1.38,3.96)	1.38(1.35,3.60)	-1.775	0.075

表 3 两组治疗前后 EBV DNA 浓度、VCA-IgA 浓度和 VEA-IgA 浓度的差值比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	<i>n</i>	EBVDNA 治疗前后对数值	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
缓解组	88	-1.21(0.41, 2.25)	-3.426	0.026
进展组	51	2.16(0.66, 3.43)		

组别	VCA-IgA(S/CO)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	VEA-IgA(S/CO)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
缓解组	-1.59(1.07, 2.95)	-1.224	0.232	-1.48(0.89, 2.36)	-1.253	0.201
进展组	1.56(1.24, 3.07)			1.67(1.02, 2.65)		

患者和复发患者的中位生存时间分别为 44 个月和 28 个月, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义

($\chi^2=9.154$, $P=0.004$), 无复发患者高于复发患者 (见图 4)。

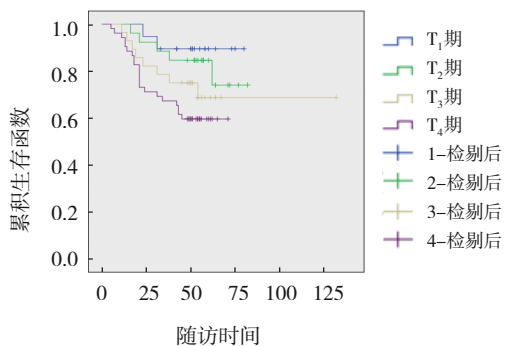


图 1 不同 T 分期生存曲线

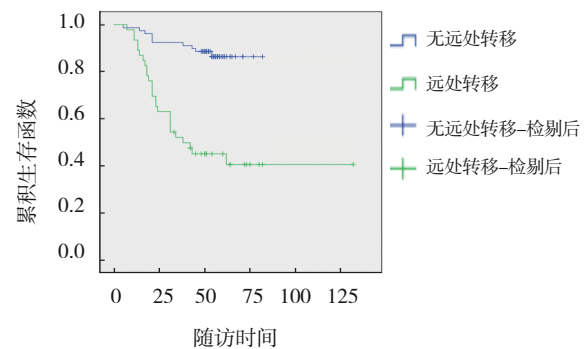


图 2 远处转移生存曲线

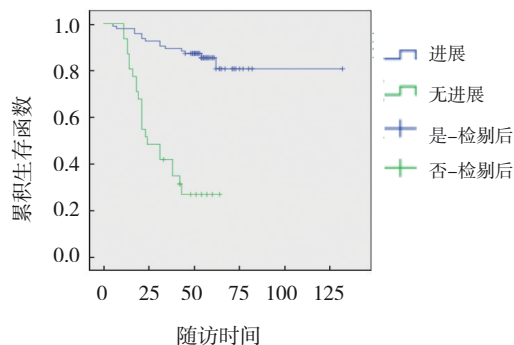


图 3 进展生存曲线

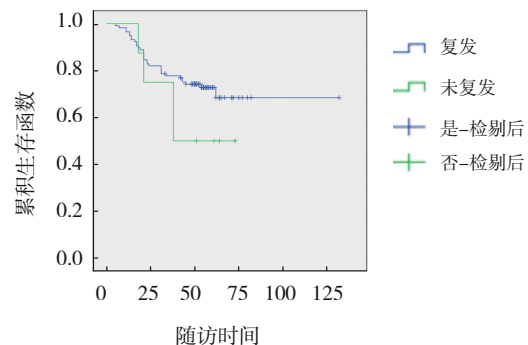


图 4 局部复发生存曲线

2.5 咽后淋巴结转移 NPC 患者预后的影响因素分析

利用 Cox 回归模型对血清 VCA-IgA、VEA-IgA 及 EBV DNA 表达及其他临床病理特征进行单因素分析, 结果表明: T 分期 [$\hat{H}R=1.849$ (95% CI: 1.324, 3.032)]、N 分期 [$\hat{H}R=1.651$ (95% CI: 1.221, 2.483)]、临床分期 [$\hat{H}R=1.672$ (95% CI: 1.371, 1.961)]、EBV DNA 水平 [$\hat{H}R=5.324$ (95% CI: 3.442, 7.879)]、颈部淋巴结转移侧数 [$\hat{H}R=1.565$ (95% CI: 1.203, 2.634)]、颈部淋巴结最大直径 [$\hat{H}R=1.976$ (95% CI: 1.547, 3.538)]及

远处转移 [$\hat{H}R=1.346$ (95% CI: 1.054, 2.264)]是影响预后的主要因素 ($P<0.05$), 而性别、年龄、病理分型、分化程度、VCA-IgA 及 VEA-IgA 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

以生存结局为因变量, 将单因素分析有统计学意义的 T 分期、N 分期、临床分期、EBV DNA 水平、颈部淋巴结转移侧数和最大直径以及远处转移作为自变量, 纳入多因素 Cox 回归模型分析, 结果表明: 临床分期 [$\hat{H}R=2.162$ (95% CI: 1.130, 3.215)]、EBV DNA 水平 [$\hat{H}R=2.324$ (95% CI: 1.242,

表 4 影响咽后淋巴结转移 NPC 患者预后的单因素分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{HR}$	95% CI	
						下限	上限
性别	-0.311	0.223	2.328	0.154	0.733	0.473	1.135
年龄	0.191	0.021	2.642	0.143	1.211	1.162	1.662
病理分型	-0.503	0.325	1.228	0.311	0.606	0.311	1.145
分化程度	-0.553	0.426	3.632	0.066	0.575	0.248	1.326
T 分期	0.321	0.063	5.735	0.028	1.849	1.324	3.032
N 分期	0.501	0.041	7.421	0.012	1.651	1.221	2.483
临床分期	0.514	0.082	6.143	0.021	1.672	1.371	1.961

变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{HR}$	95% CI	
						下限	上限
远处转移	0.281	0.115	9.127	0.002	1.346	1.054	2.264
EBV DNA	1.651	0.212	12.124	0.001	5.324	3.442	7.879
VCA-IgA	0.362	0.045	2.523	0.174	1.431	1.112	1.978
VEA-IgA	0.209	0.033	3.209	0.112	1.231	1.156	1.815
颈部淋巴结转移侧数	0.448	0.134	5.223	0.025	1.565	1.203	2.634
颈部淋巴结最大直径	0.325	0.131	4.362	0.031	1.976	1.547	3.538

5.529)]、颈部淋巴结转移侧数 [$\hat{HR}=3.012$ (95% CI: 0.653, 5.564)] 是影响 NPC 生存率的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 影响咽后淋巴结转移 NPC 患者预后的多因素分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{HR}$	95% CI	
						下限	上限
T 分期	0.33	0.242	1.856	0.173	1.39	0.865	2.224
N 分期	0.105	0.048	0.187	0.671	1.113	0.684	1.923
临床分期	0.616	0.241	7.126	0.008	2.162	1.130	3.215
远处转移	1.145	0.118	4.365	0.062	1.251	1.454	6.201
EBV DNA	0.437	0.246	6.332	0.024	2.324	1.242	5.529
颈部淋巴结转移侧数	0.019	0.118	7.009	0.021	3.012	0.653	5.564
颈部淋巴结最大直径	0.365	0.213	2.993	0.091	1.327	0.847	2.385

3 讨论

NPC 是我国南方地区高发的常见头颈部恶性肿瘤, 随着医疗水平的提高, NPC 的 5 年生存率有较大的进展, 但仍有 60% ~ 80%^[6], NPC 的淋巴结转移率高, 而咽后淋巴结是 NPC 转移的首站淋巴结, 是判断 NPC 的预后和远处转移情况的重要影响因

素^[7]。本研究发现入组患者 EBV DNA 比 VCA-IgA 和 VEA-IgA 阳性率高, 且 VCA-IgA 较 VEA-IgA 高, T 分期、N 分期和临床分期越大, EBV DNA 的拷贝数越高, 与 CHAN 等^[8]报道一致。杜云等^[9]报告 VCA-IgA、VEA-IgA 抗体水平随着临床分期的增大而升高, 与本研究结果一致。

对治疗前后分析发现, 治疗后 EBV DNA 浓度

显著下降, VCA-IgA、VEA-IgA 抗体水平无差, 表明 EBV DNA 对疗效观察更加敏感且优于 VCA-IgA、VEA-IgA, 大部分 NPC 患者治疗后血清中仍然有较高滴度的抗体, 可能与其在血清中的半衰期较长有关, 与李仕伟等^[10]报道相似。缓解组和进展组 EBV DNA 治疗前后对数值差值比较有差异, 而 VCA-IgA、VEA-IgA 治疗前后差值比较无差异, 提示 EBV DNA 对肿瘤负荷、近期疗效评估有重要意义, 与陈岩松等^[11]和令狐颖等^[12]报道一致, 同时也进一步说明 EBV DNA 对于疗效评估优于 VCA-IgA、VEA-IgA。

本研究预后因素分析提示 EBV DNA 与患者生存时间相关, 与 CHEN 等^[13]的研究结果相似, 而 VCA-IgA、VEA-IgA 与患者的生存时间无明显相关, 与其他学者研究结果一致^[14-15]。EBV DNA 比 VCA-IgA、VEA-IgA 更适用于 NPC 患者的预后判断, 可能与 VCA-IgA、VEA-IgA 在血清中高滴度持续时间较长有关。陈贤明等^[16]报告不同性别的生存率比较, 差异无统计学意义, 与本研究结果一致。对年龄单因素分析提示年轻患者的生存率比老年患者高, 但差异无统计学意义, 分析原因可能与老年病人存在基础病、免疫力低下、对放疗或化疗的耐受能力差有关, 不同于 HE 等^[17]研究结果。

宗井凤^[18]报告 T 分期是 NPC 预后的一个重要因素, 且随着 T 分期越高肿瘤的预后也更差, 有学者报道 N 分期、颈部淋巴结转移部位、颈部淋巴结侧数和颈部淋巴结最大直径是 NPC 远处转移和预后的危险因素^[19-20], 与本研究结果相似。刘波等^[21]和 HUANG 等^[22]提出 NPC 患者咽后淋巴结转移是影响 N 分期的重要因素, 与 NPC 预后和远处转移密切相关, 本文发现咽后淋巴结转移 NPC 患者 N 分期较大, 预后也较差。

综上所述, EBV DNA 对 NPC 患者有重要临床意义, 动态观察三项指标水平对于局部复发和远处转移有明显的预测作用, 其中 EBV DNA 载量变化较 VCA-IgA、VEA-IgA 水平变化更敏感, 疗效和预后监测价值优于 VCA-IgA、VEA-IgA, 探讨预后影响因素对 NPC 的治疗和提高生存率具有重要意义, 三项指标联合检测可为咽后淋巴结转移 NPC 患者的疗效监测、预后判断和个体化治疗提供帮助。

参考文献:

- [1] 陈佳. 血浆 EB 病毒 DNA 检测鼻咽癌预后的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(4): 571-573.
- [2] XU Y J, ZHANG M W, XIAO Y P, et al. Parotid area lymph node metastases from preliminarily diagnosed patients with nasopharyngeal carcinoma: report on tumor characteristics and oncologic outcomes[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19654-19665.
- [3] KIM K Y, LE Q T, YOM S S, et al. Clinical utility of epstein-barr virus DNA testing in the treatment of nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(5): 996-1001.
- [4] SUN P, CHEN C, CHEN X L, et al. Proposal of a clinical typing system and generation of a prognostic model in patients with nasopharyngeal carcinoma from Southern China[J]. *Journal of B. U.ON*, 2014, 19(2): 474-483.
- [5] AMIN M B, EDGE S, GREENE F, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2016.
- [6] XU T, ZHU G, HE X, et al. A phase III randomized study comparing neoadjuvant chemotherapy with concurrent chemotherapy combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: updated long-term survival outcomes[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(2): 71-76.
- [7] WANG X S, HU C S, YING H M, et al. Patterns of lymph node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guidelines for neck node levels[J]. *Radiation Oncol*, 2015, 115(1): 41-45.
- [8] CHAN K, WOO J, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 513-522.
- [9] 杜云, 俞霞, 季明芳. EB 病毒血清抗体水平与鼻咽癌临床分期相关性研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(19): 869-872.
- [10] 李仕伟, 林艳丽, 瞿卫, 等. 探讨 EB 病毒抗体对鼻咽癌筛查和疗效的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(1): 113-114.
- [11] 陈岩松, 陈燕, 林莺莺, 等. 鼻咽癌外周血单个核细胞和血浆中 EB 病毒 DNA 水平变化及与放化疗疗效的关系[J]. *中外医疗*, 2016, 35(26): 13-16.
- [12] 令狐颖, 苗燕, 谢枫, 等. 血清 EB 病毒抗体水平与鼻咽癌患者预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(17): 2490-2493.
- [13] CHEN M, YIN L, WU J, et al. Impact of plasma epsteinbarr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 20(15): DOI: 10.1155/2015/617949.
- [14] YAO J J, LIN L, JIN Y N, et al. Prognostic value of serum epstein-barr virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma and undetectable pretreatment epstein-barr virus DNA[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(8): 1640-1647.
- [15] 蔡永林, 李军, 陆爱英, 等. 血清 EB 病毒抗体水平与鼻咽癌患者预后的关系[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(2): 119-122.

- [16] 陈贤明, 黄少华, 杨帆, 等. 影响鼻咽癌预后的相关因素分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(6): 584-586.
- [17] HE S S, WANG C T, PENG Z W, et al. Development and external validation of a nomogram for predicting the overall survival of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma after curative treatment[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4403-4412.
- [18] 宗井凤. 基于调强放疗的鼻咽癌临床分期研究以及 EB 病毒 miRNA-BART7 在临床中的应用价值[D]. 福州: 福建医科大学, 2014: 35-42.
- [19] 区晓敏, 周鑫, 史琪, 等. 基于 2013 版颈部淋巴结分区指南的鼻咽癌淋巴结转移规律与预后价值研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 7: 535-543.
- [20] 王成涛, 曹卡加, 李茵, 等. 鼻咽癌远处转移的预后因素分析[J]. 癌症, 2017, 26(2): 212-215.
- [21] 刘波, 钟明艳, 马熙天, 等. 咽后淋巴结对鼻咽癌预后分析[J]. 江西医药, 2014, 49, 10: 1072-1075.
- [22] HUANG L, ZHANG Y, LIU Y F, et al. Prognostic value of retropharyngeal lymph node metastasis laterality in nasopharyngeal carcinoma and a proposed modification to the UICC/AJCC N staging system[J]. Radiother Oncol, 2019, 10(140): 90-97.

(李科 编辑)

本文引用格式: 叶倩, 万鑫蕊, 宗井凤, 等. 咽后淋巴结转移鼻咽癌患者血浆 EBV DNA 和血清 EB 抗体与预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(14): 52-59.

Cite this article as: YE Q, WAN X R, ZONG J F, et al. Relationship of plasma EBV DNA and serum EBV antibodies with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph node metastasis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(14): 52-59.