

EB病毒DNA检测在鼻咽癌IMRT疗效分析中的价值

李赓, 高健全

梧州市红十字会医院放疗三区, 广西 梧州 543000

【摘要】目的:探讨EB病毒DNA检测在鼻咽癌调强放射治疗(IMRT)疗效分析中的价值。**方法:**选取梧州市红十字会医院肿瘤科放疗三区接受治疗的50例鼻咽癌患者为研究对象, 对其予IMRT放疗, 分别在放疗前、中、结束后即刻以及放疗后第6、9、12、18个月时复查患者外周血标本, 采用荧光定量PCR法检测EB病毒DNA, 分析其与鼻咽癌近期疗效、总生存率(OS)、无进展生存期(PFS)、无病生存率(DFS)、无复发生存率(RFS)的关系。**结果:**随着患者接受放疗至随访结束, DNA阳性率从放疗前的63.2%、放疗中的30.1%、放疗后即时10.6%一直下降至放疗后18个月复查时的5.35%, 可见其随时间呈下降趋势, 而这一结果与它的近期疗效评价及生存分析中OS、PFS、DFS、RFS结果一致。**结论:**可以通过检测鼻咽癌患者EB病毒DNA了解放疗疗效并进行预后评估。

【关键词】鼻咽癌; EB病毒; DNA检测; 调强放射治疗

【中图分类号】R739.6; R816.96

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)12-1502-04

Value of DNA detection of *Epstein Barr* virus in the analysis of curative effect of intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma

LI Geng, GAO Jianquan

Radiotherapy Zone 3, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543000, China

Abstract: Objective To explore the value of DNA detection of *Epstein Barr* (EB) virus in the analysis of curative effect of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharyngeal carcinoma. **Methods** 50 nasopharyngeal carcinoma patients who were treated in the radiotherapy zone 3 of the oncology department of Wuzhou Red Cross Hospital were selected as the research objects and were treated with IMRT radiotherapy. Their peripheral blood samples were tested before, during, and immediately after the radiotherapy and were retested in six, nine, twelve, and eighteen months after the radiotherapy. Based on the DNA detection of EB virus by fluorescence quantitative PCR, the relationship between EB virus DNA concentration and short-term efficacy of nasopharyngeal carcinoma, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), disease-free survival (DFS), recurrence-free survival (RFS) was analyzed. **Results** From the patients' receiving radiotherapy to the end of follow-up, the positive rate of DNA decreased from 63.2% (before the radiotherapy), 30.1% (during radiotherapy) and 10.6% (immediately after radiotherapy) to 5.35% in the reexamination when 18 months after radiotherapy, showing a downward trend over time. This result was consistent with OS, PFS, DF and RFS in recent efficacy evaluation and survival analysis. **Conclusion** The efficacy of liberation therapy and prognosis can be determined and evaluated by detecting the DNA of EB virus in patients with nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; EB virus; DNA detection; intensity-modulated radiation therapy

前言

鼻咽癌是咽与鼻腔之间发生的一种恶性肿瘤, 好

发于我国华南地区^[1]。由于鼻咽癌患者在早期无明显临床症状, 且发病位置较为隐蔽, 常导致误诊甚至漏诊^[2]。EB病毒是一种在人体主要以潜伏感染存在的疱疹病毒, 有研究表明它与鼻咽癌的发生发展密切相关^[3]。通过EB病毒DNA的检测可对鼻咽癌进行早期筛查以及对其治疗疗效分析^[4]。本研究通过检测EB病毒DNA的变化监测鼻咽癌患者调强放射治疗(IMRT)前、中、后及其近期疗效与远期生存分析。

【收稿日期】2020-08-21

【基金项目】广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题(Z2017-0645); 梧州市科技计划项目(201902154)

【作者简介】李赓, 主治医师, E-mail: 451033790@qq.com

【通信作者】高健全, 主任医师, E-mail: gjq2369712@sina.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取梧州市红十字会医院肿瘤科放疗三区接受治疗的50例鼻咽癌患者为研究对象,其中,男28例、女22例,平均年龄(56.32±25.63)岁,临床I期4例、II期15例、III期18例、IVa期13例。纳入标准^[5]:(1)经鼻咽镜活检及病理检查确诊为鼻咽癌;(2)初治无远处转移的鼻咽癌患者;(3)有随诊条件。排除标准^[6]:(1)入院治疗前有化疗、放疗、免疫治疗等治疗史;(2)自身免疫性疾病;(3)合并其他无法接受放疗的疾病。

1.2 方法

对入组的50例鼻咽癌患者予IMRT放疗:在放疗基础上加用同期化疗或诱导化疗。放射治疗靶区确定及放射方法按我院方法进行。鼻咽剂量68~70 Gy、颈治疗剂量68~70 Gy、亚临床病灶60 Gy、预防剂量54 Gy,分32~33次进行。诱导化疗选择顺铂(DDP)加吉西他滨(GEM)方案,在放疗前治疗2个疗程;同期化疗选择DDP,第1周与第4周进行。

1.3 评价指标

(1)荧光定量PCR法检测患者放疗前、中、结束后即刻以及放疗后第6、9、12、18月复查外周血标本的EB病毒DNA,结果以EBV DNA>500 copy/mL为阳性。(2)根据WHO疗效评价标准,评价治疗疗效^[7]。①完全缓解(CR):所有肿瘤完全消失持续至少1个月,对于颅底有破坏患者,软组织影消失可以判定为CR。②部分缓解(PR):肿瘤至少缩小一半以上。③稳定(SD/NR):肿瘤缩小25%~50%,或肿瘤大小无变化。④疾病进展(PD):出现新病灶,或肿瘤继续长大。(3)对患者生存期评价^[8]:①总生存率(OS):自确诊至患者死亡或末次随访的时间。②无进展生存率(PFS):自患者确诊至局部复发/远处转移或末次随访的时间。③无病生存率(DFS):从随机化开始至疾病复发或(因任何原因)死亡之间的时间。④无复发生存率(RFS):根治性治疗(手术、放化疗达CR)至复发的生存时间。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对所得数据进行处理,其中计数资料采用 χ^2 检验,以%表示,计量资料采用 t 检验,以均数±标准差表示,检验水准设定为 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EB病毒DNA水平与放疗敏感性

通过荧光定量PCR法分别对50例患者放疗前、

中、结束后即刻以及放疗后第6、9、12、18月外周血中EB病毒DNA进行了检测,在放疗前EB病毒DNA阳性率为63.2%,放疗中EB病毒DNA阳性率为30.1%,放疗后即刻检测EB病毒DNA阳性率为10.6%,放疗后第6、9、12、18月复查时阳性率分别为8.56%、7.32%、6.58%、5.35%,随时间呈下降趋势。放疗后外周血中EB病毒DNA阳性率与放疗前相比具有统计学差异($P<0.05$)。

2.2 肿瘤消退度评价

自患者放疗后6个月随访开始对肿瘤消退程度进行评估,通过数据分析每位患者的鼻咽原发灶CR、PR、SD、PD,患者放疗后大体恢复情况较好,且时间越久近期疗效越好(表1),与EB病毒DNA表达量变化一致。与放疗后6个月相比,具有统计学差异($P<0.05$)。

表1 治疗后原发灶消退情况(%)
Tab.1 The regression of primary tumor after treatment (%)

指标	放疗后			
	6个月	9个月	12个月	18个月
CR率	66.9	74.6*	84.2*	88.5*
PR率	26.5	19.6*	11.5*	7.5*
SD率	3.1	2.9*	1.7*	1.5*
PD率	3.5	2.9*	2.6*	2.5*

*表示与治疗6个月相比, $P<0.05$

2.3 治疗12、18个月EBV DNA与临床疗效的关系

依据治疗后12、18个月临床转归情况,将50例入选患者分为缓解组(CR、PR、SD)和进展组(PD),其中缓解组分别占97.3%、97.5%,进展组分别占2.7%、2.5%。缓解组治疗后12、18个月EBV DNA阳性率(6.47%、5.32%)比治疗前(63.2%)均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);进展组治疗后12、18个月EBV DNA阳性率(53.7%、57.6%)比治疗前(63.2%)降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 生存情况

随访截止至2020年3月,中位随访时间14个月(3~18个月)。所有50例入选患者,其中45例预后良好,4例死亡,1例失访,失访率为2.00%。患者放疗后12、18个月时的OS、PFS、DFS、RFS数据见表2,这与EB病毒DNA表达量变化结果相一致。

2.5 疗效

50例患者均接受全部治疗,治疗结束后3个月时对患者治疗情况进行评价,43例患者肿瘤全部消退,7例存在残留肿瘤,其中4例患者肿瘤在随访期间逐渐消退,2例仍有残留,2例发生远处转移,转移患者

表2 放疗后生存情况分析(%)

Tab.2 Analysis of survival after radiotherapy (%)

指标	放疗后	
	12个月	18个月
OS	90.6	90.2
PFS	66.5	65.1
DFS	73.2	72.3
RFS	69.4	68.6

EB病毒DNA水平均高于正常值。分析每位患者的DNA结果,与疾病的恢复情况相一致。

3 讨论

鼻咽癌的发生与环境因素、遗传因素、EB病毒感染等相关,我国华南地区是其高发区,且我国的发病率占全世界的70%^[9-10]。放疗是鼻咽癌的首选治疗方式,但单一放疗对于治疗效果不够理想,由于远处转移及局部复发,其5年生存率仅为50%~60%。近年来国内外学者将放疗与化疗相结合治疗鼻咽癌降低了复发率,提高了鼻咽癌患者5年生存率^[11-13]。EB病毒与传染性单核细胞增多症、霍奇金淋巴瘤等多种疾病相关,属于一类致癌物质,它与鼻咽癌的发生密切相关^[14-15]。

目前,影像学是鼻咽癌患者早期诊断及预后评价的主要手段,然而影像学检查存在对于微小病灶和隐蔽部位容易漏诊、费用高等问题^[16-17]。有研究表明在鼻咽癌患者的血浆中可以检测到EB病毒中的DNA,并且通过进一步的研究发现EB病毒DNA表达量与病情相关,其浓度反映了肿瘤的分期与预后,病情严重、有远处转移的患者被检测到的DNA的拷贝数越高^[18-19]。EB病毒DNA表达量能够很好地反映患者体内负荷的肿瘤^[20]。

本研究对入组的50例鼻咽癌患者予IMRT,并分别在放疗前、中、结束后即刻以及放疗后第6、9、12、18月复查时采取外周血标本,采用荧光定量PCR法检测其EB病毒DNA浓度,分析其与鼻咽癌近期疗效以及OS、PFS、DFS、RFS的关系。研究发现随着患者接受IMRT至随访结束,DNA阳性率随时间增加呈下降趋势,而这一结果与它的近期疗效评价及生存分析中OS、PFS、DFS、RFS结果相一致。

综上所述,可以通过检测EB病毒DNA对鼻咽癌患者进行早期诊断,以及在治疗期间的疗效评估,在保证肿瘤清除效果的同时,给予患者个性化的治疗方案,与影像学相比更为简便、准确且为患者减轻一定的经济压力。将EB病毒DNA检测用于鼻咽癌IMRT疗效分析具有一定价值。

【参考文献】

- [1] 许青,于新发. 血浆EB病毒-DNA检测在鼻咽癌中的应用[J]. 海南医学, 2020, 31(1): 114-117.
XU Q, YU X F. The application of plasma *Epstein-Barr* virus-DNA detection in nasopharyngeal carcinoma[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(1): 114-117.
- [2] NILLER H H, BAUER G. *Epstein-Barr* virus: clinical diagnostics [M]. Berlin: Springer, 2017: 33-55.
- [3] 陈珊,刘健,姚艺雄. 鼻咽癌患者血清EB病毒抗体表达及诊断价值研究[J]. 海南医学, 2020, 31(2): 175-177.
CHEN S, LIU J, YAO Y X. Study on the expression and diagnostic value of serum *Epstein-Barr* virus antibody in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(2): 175-177.
- [4] CHAN K A, WOO J K, 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.
- [5] RAMAYANTI O, JUWANA H, VERKUIJLEN S A, et al. *Epstein-Barr* virus mRNA profiles and viral DNA methylation status in nasopharyngeal brushings from nasopharyngeal carcinoma patients reflect tumor origin[J]. Int J Cancer, 2017, 140(1): 149-162.
- [6] 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.
- [7] TAY J K, CHAN S H, LIM C M, et al. The role of *Epstein-Barr* virus DNA load and serology as screening tools for nasopharyngeal carcinoma[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 155(2): 274-280.
- [8] RUUSKANEN M, IRJALA H, MINN H, et al. *Epstein-Barr* virus and human papillomaviruses as favorable prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma: a nationwide study in Finland[J]. Head Neck, 2019, 41(2): 349-357.
- [9] COGHILL A E, WANG C P, VERKUIJLEN S A, et al. Evaluation of nasal and nasopharyngeal swab collection for the detection of *Epstein-Barr* virus in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Med Virol, 2018, 90(1): 191-195.
- [10] 王巧丽,熊伟. EB病毒在复发鼻咽癌患者中的研究进展[J]. 现代预防医学, 2019, 46(16): 3053-3056.
WANG Q L, XIONG W. Research progress of *Epstein-Barr* virus in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Modern Preventive Medicine, 2019, 46(16): 3053-3056.
- [11] 张野,赵蕊,王俊. EB-DNA联合PET/CT诊断鼻咽癌患者复发的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(5): 82-84.
ZHANG Y, ZHAO R, WANG J. Analysis of the value of EB-DNA combined with PET/CT in diagnosing the recurrence of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2020, 18(5): 82-84.
- [12] 李卫. EB病毒血清学指标筛查鼻咽癌的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(4): 409-415.
LI W. Research progress on EB virus serological index screening for nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2020, 13(4): 409-415.
- [13] 陈耿杭,谢尚杭,林初阳,等. 鼻咽脱落细胞EB病毒DNA在鼻咽癌诊断中的价值[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3): 332-335.
CHEN G H, XIE S H, LIN C Y, et al. The value of *Epstein-Barr* virus DNA in nasopharyngeal exfoliated cells in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Tropical Medicine, 2020, 20(3): 332-335.
- [14] 钟方炎,赖军明,顾伟国,等. Epstein-Barr病毒DNA在鼻咽癌临床应用中的进展[J]. 实用临床医学, 2020, 21(8): 94-98.
ZHONG F Y, LAI J M, GU W G, et al. Progress in clinical application

of *Epstein-Barr* virus DNA in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Practical Clinical Medicine*, 2020, 21(8): 94-98.

[15] 吴非常, 温尊北, 吴祥成, 等. 全血中EB病毒DNA定量检测在鼻咽癌患者预后中的临床意义[J]. *吉林医学*, 2020, 41(2): 300-301.

WU F C, WEN Z B, WU X C, et al. The clinical significance of quantitative detection of *Epstein-Barr* virus DNA in whole blood in the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jilin Medical Journal*, 2020, 41(2): 300-301.

[16] 王湘芸, 龚剑, 黄奕苗. 鼻咽癌高危人群EB病毒血清学筛查的价值及意义[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(12): 1579-1581.

WANG X Y, GONG J, HUANG Y M. The value and significance of *Epstein-Barr* virus serological screening in high-risk population of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2020, 49(12): 1579-1581.

[17] 林小梅, 宁春玉, 潘琦津, 等. EBV-DNA、T-钙黏蛋白和PCNA在鼻咽癌患者血清中的表达及其临床意义[J]. *医学临床研究*, 2020, 37(4): 563-566.

LIN X M, NING C Y, PAN Q J, et al. Expression of EBV-DNA, T-cadherin and PCNA in serum of patients with nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance[J]. *Medical Clinical Research*, 2020, 37(4): 563-566.

[18] 苏曦, 周琰, 沈敏娜, 等. 不同样本类型对EBV DNA检测结果的影响[J]. *检验医学*, 2020, 35(8): 803-805.

SU X, ZHOU Y, SHEN M N, et al. The influence of different sample types on the results of EBV DNA detection[J]. *Laboratory Medicine*, 2020, 35(8): 803-805.

[19] TSAO S W, TSANG C M, LO K W. *Epstein-Barr* virus infection and nasopharyngeal carcinoma[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1732): 20160270.

[20] 周睿, 朱婧, 张涛. EB病毒DNA检测在鼻咽癌中的应用及研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(21): 3902-3905.

ZHOU R, ZHU J, ZHANG T. The application and research progress of *Epstein-Barr* virus DNA detection in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019, 27(21): 3902-3905.

(编辑:黄开颜)