

• 论 著 •

EB 病毒 DNA 拷贝量动态分析对晚期鼻咽癌患者化疗疗效的预测价值^{*}

喜 燕,唐 亮[△],艾力根·阿不都热依木

新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻喉诊疗中心,新疆乌鲁木齐 830001

摘 要:**目的** 探讨 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)拷贝量动态分析对晚期鼻咽癌(NC)患者化疗疗效的预测价值。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于该院接受标准化疗方案的晚期 NC 患者 131 例作为研究对象。所有患者分别于化疗前及化疗后采用聚合酶链反应检测血浆内 EBV-DNA 拷贝量,并计算治疗前后 EBV-DNA 拷贝量的差值及比值。收集所有患者临床资料、实验室检查资料及影像学检查资料,采用 Logistic 回归分析治疗前后 EBV-DNA 拷贝量动态分析结果与疗效的相关性,再采用受试者工作特征曲线分析 EBV-DNA 拷贝量动态分析结果对 NC 患者化疗疗效的预测价值,并比较各项指标之间的优劣性。**结果** 131 例患者经过治疗后获得完全缓解 21 例,获得部分缓解 74 例,有效共 95 例,最终分为有效组(95 例)和无效组(36 例)。有效组治疗前后 EBV-DNA 拷贝量均明显低于无效组,而治疗前后其拷贝量比值明显高于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。有效组放疗例数占比明显高于无效组,而年龄明显低于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。有效组乳酸脱氢酶(LDH)水平及最大病灶最大径均小于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 EBV-DNA 拷贝量($OR=1.789,95\%CI:1.033\sim3.189$)及 LDH 水平($OR=1.024,95\%CI:1.011\sim1.039$)是影响疗效的独立危险因素($P<0.05$),而治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值($OR=0.775,95\%CI:0.701\sim0.875$)是影响疗效的独立保护因素($P<0.05$),治疗前 EBV-DNA 拷贝量、治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值及 LDH 水平对 NC 患者化疗疗效的预测均有一定价值($P<0.05$)。治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值及 LDH 水平对 NC 患者化疗疗效的预测效果均明显优于治疗前 EBV-DNA 拷贝量($Z=2.681,2.521,P=0.007,0.024$),但二者之间预测效果比较,差异无统计学意义($Z=0.313,P=0.754$)。**结论** EBV-DNA 拷贝量动态监测对于晚期 NC 患者化疗疗效具有较好的预测价值,可以将其纳入评价 NC 患者化疗的体系中。

关键词:晚期鼻咽癌; 标准化疗方案; EB 病毒 DNA 水平; 疗效预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.007

中图法分类号:R739.63

文章编号:1673-4130(2021)23-2849-06

文献标志码:A

Predictive value of dynamic analysis of EB virus DNA copy quantity for chemotherapy efficacy in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma^{*}

XI Yan, TANG Liang[△], Ailigen · Abudureyimu

Otolaryngology Diagnosis and Treatment Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of dynamic analysis of EB virus DNA (EBV-DNA) copy quantity for chemotherapy efficacy in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (NC). **Methods** A total of 131 patients with advanced NC who received standard chemotherapy in this hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the research objects. All patients used polymerase chain reaction to detect the EBV-DNA copy quantity in plasma before and after chemotherapy. The difference and ratio of EBV-DNA copy quantity before and after treatment were calculated. Collected clinical data, laboratory examination data and imaging examination data of all patients. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between the results of dynamic analysis of EBV-DNA copy quantity and curative effect before and after treatment. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of EBV-DNA copy quantity dynamic analysis results for the chemotherapy effect of NC patients, and to compare the advantages and disadvantages of various indicators. **Results** After treatment, 21 patients achieved com-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81760023)。

作者简介:喜燕,女,主管护师,主要从事耳鼻喉疾病的临床护理及相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: t16364@sina.com。

本文引用格式:喜燕,唐亮,艾力根·阿不都热依木. EB 病毒 DNA 拷贝量动态分析对晚期鼻咽癌患者化疗疗效的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(23): 2849-2854.

plete remission, 74 patients achieved partial remission, and 95 patients were effective. Finally, they were divided into effective group (95 cases) and ineffective group (36 cases). The copy quantity of EBV-DNA in the effective group before and after treatment was significantly lower than that in the ineffective group, while the ratio of copy quantity before and after treatment was significantly higher than that in the ineffective group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of radiotherapy in the effective group was significantly higher than that in the ineffective group, and the age was significantly lower than that in the ineffective group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of lactate dehydrogenase (LDH) and the maximum diameter of the largest lesion in the effective group were smaller than those in the ineffective group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). EBV-DNA copy quantity ($OR = 1.789, 95\%CI: 1.033-3.189$) and LDH level ($OR = 1.024, 95\%CI: 1.011-1.039$) before treatment were independent risk factors that affect the efficacy ($P < 0.05$), while the ratio of EBV-DNA copy quantity before and after treatment ($OR = 0.775, 95\%CI: 0.701-0.875$) was an independent protective factor that affects the efficacy ($P < 0.05$). The EBV-DNA copy quantity before treatment, the ratio of EBV-DNA copy quantity before and after treatment, and the LDH level had certain value in predicting the efficacy of chemotherapy in NC patients ($P < 0.05$). The ratio of EBV-DNA copy quantity before and after treatment and LDH level were significantly better than the EBV-DNA copy quantity before treatment ($Z = 2.681, 2.521, P = 0.007, 0.024$) in predicting the efficacy of chemotherapy in NC patients, but there was no statistically significant difference in the prediction effect between the two ($Z = 0.313, P = 0.754$). **Conclusion** The dynamic monitoring of EBV-DNA copy quantity has a good predictive value for the chemotherapy efficacy of advanced NC patients, and it could be included in the system of evaluating chemotherapy for NC patients.

Key words: advanced nasopharyngeal carcinoma; standard chemotherapy; EB virus DNA level; efficacy prediction

鼻咽癌(NC)是目前我国常见的恶性肿瘤之一,国内外多个指南均指出 EB 病毒(EBV)在 NC 发生及发展过程中起关键性作用^[1-2]。伴随着聚合酶链反应(PCR)技术的日渐成熟,目前 EBV-DNA 载量与 NC 疾病发展、治疗及预后之间的相关性研究较多,均指出其与 NC 患者上述疾病相关过程有密切关系^[1-3]。目前,化疗是针对晚期 NC 患者具有一定效果的治疗手段,虽然既往有研究指出 EBV-DNA 表达水平与 NC 患者治疗疗效具有明显关系^[4],但是将其动态监测的具体值用于预测 NC 患者化疗预后的研究却相对较少,故开展本研究,旨在为准确评价晚期 NC 患者疗效提供实验室数据参考,进一步完善晚期 NC 患者的系统评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月于本院接受标准化疗方案的晚期 NC 患者 131 例作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均符合文献[5]中对于 NC 的诊断标准,且达到 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期的标准;(2)依从性较好,均表示能接受完整的治疗周期;(3)年龄在 18 岁以上;(4)首次发现,之前未接受其他治疗方式;(5)首次 EBV-DNA 检测能测出 EBV-DNA 拷贝量。排除标准:(1)合并有其他类型的恶性肿瘤;(2)伴有严重全身性慢性疾病;(3)对治疗药物不耐受;(4)1 个月内有免疫抑制剂使用史。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 动态 EBV-DNA 监测方案 分别于治疗前后检测患者血浆中 EBV-DNA 拷贝量,而后分别计算其前后差值及前后比值。

1.2.2 EBV-DNA 检测方法 抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL,离心后取血浆并采用天根生化科技(北京)有限公司提供的血清/血浆游离 DNA 提取试剂盒对血浆中 DNA 进行提取,而后将提取后标本与探针[序列为:5'-(FAM)CCAAGAACCCAGACGAGTC-CGTAGAAGG(TAMRA)-3']及宝日医生物技术有限公司提供的 Ex Taq 酶混合后采用美国 Roche-Branchburg 公司生产的 LightCycler480 荧光定量 PCR 扩增仪进行扩增,扩增的目的基因来自 EBV 的 BamH1-W 片段,上、下游引物序列分别为 F:5'-CCCAACACTCCACCACACC-3'; R:5'-TCTFAG-GAG-CTGTCCGACCC-3'。反应过程为:93 °C 2 min,93 °C 45 s,55 °C 1 min,93 °C 30 s,55 °C 45 s,共 40 个循环,而后使用计算机对标准曲线及标本进行对比,计算反应体系中 DNA 拷贝量,单位为 copy/mL,并取对数。

1.2.3 化疗方案 所有患者均参照《耳鼻咽喉科疾病临床诊断与治疗方案》^[6]中推荐的方式,采用文献[7]中提供的第 1 天多西他赛 75 mg/m²,第 1~3 天顺铂 25 mg/m²;或第 1 天多西他赛 60~75 mg/m²,第 1~5 天氟尿嘧啶 500~750 mg/m²,第 1~3 天顺铂 20~25 mg/m² 方案。上述方案均 21 d 为 1 个周期,化疗 2~3 个周期。根据患者具体情况有选择性

地制订化疗方案。

1.2.4 放疗方案 根据患者病情,部分需要增加放疗,选择调强方案为放疗方案,靶区勾画依据为国际辐射学单位委员会推荐的鼻咽癌放射治疗靶区^[8]。处方剂量^[9]:大体鼻咽肿瘤靶区为 66.0~70.2 Gy,大体肿瘤淋巴结靶区为 66.0~70.2 Gy,临床靶区为 160~166 Gy,临床靶区 2 为 50~56 Gy,1 次/天,每周 5 次,共 30~33 次。危及器官限量参照美国肿瘤放射治疗协作组相关规定^[10]。

1.3 观察指标及疗效评价标准

1.3.1 观察指标 包括临床资料、实验室检查资料及影像学检查资料。(1)临床资料包括年龄、性别构成、体质量指数(BMI)、TNM 分期、化疗方案及是否放疗等;(2)实验室检查资料包括血红蛋白(Hb)、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D);(3)影像学检查资料包括最大病灶最大径、转移灶数目。

1.3.2 疗效评价标准 患者完成全部治疗后评价标准参照实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版,有效例数=完全缓解(CR)例数+部分缓解(PR)例数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 分析疗效的影响因素;建立受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 EBV-DNA 动态监测指标对 NC 患者化疗疗效的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 EBV-DNA 拷贝量及治疗前后拷贝量差值、比值比较 患者经过治疗后获得 CR 21 例,获得 PR 74 例,有效共 95 例,故最终分为有效组 95 例,男 61 例,女 34 例;无效组 36 例,男 21 例,女 15 例。Logistic 单因素分析结果显示,有效组治疗前后 EBV-DNA 拷贝量均明显低于无效组,而治疗前后其拷贝量比值明显高于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者的临床资料分析 有效组放疗例数占比明显高于无效组,而年龄明显低于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗前后 EBV-DNA 拷贝量及治疗前后拷贝量差值、比值比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \lg(\text{copy/mL})]$

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	治疗前后拷贝量	
				差值	比值
有效组	95	2.57(1.99,3.34)	0.15(0.11,0.23)	2.38(1.79,3.14)	16.77(12.51,23.16)
无效组	36	3.42(2.79,3.71)	0.39(0.26,0.67)	2.78(2.23,3.25)	9.12(4.53,11.62)
<i>Z</i>		2.037	4.233	0.691	-3.908
<i>P</i>		0.042	<0.001	0.491	<0.001

表 2 两组患者的临床资料分析 $[M(P_{25}, P_{75})/n(\%)]$

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	放疗	NC 家族史	高血压	糖尿病	吸烟史	鼻息肉病史
有效组	95	50(44,60)	22.04(20.04,24.19)	61(64.21)	11(11.58)	31(32.63)	15(15.79)	41(43.16)	51(53.68)
无效组	36	60(43,66)	22.47(20.95,24.84)	14(38.89)	4(11.11)	13(36.11)	6(16.67)	19(52.78)	23(63.89)
<i>Z/χ²</i>		2.042	0.968	6.839	0.056	0.142	0.014	0.973	1.106
<i>P</i>		0.041	0.339	0.008	0.941	0.706	0.902	0.323	0.292

组别	<i>n</i>	TNM 分期		医保类型			
		Ⅲ期	Ⅳ期	省/市医疗保险	农村合作医疗保险	商业保险	无
有效组	95	28(29.47)	67(70.53)	34(35.79)	43(45.26)	15(15.79)	3(3.16)
无效组	36	14(38.89)	22(61.11)	12(33.33)	15(41.67)	8(22.22)	1(2.78)
<i>Z/χ²</i>			1.062			0.798	
<i>P</i>			0.302			0.849	

组别	<i>n</i>	化疗方案		文化程度		
		TP	TPF	初中及以下	中专/高中	本科及以上
有效组	95	51(53.68)	44(46.32)	18(18.95)	64(67.37)	13(13.68)
无效组	36	17(47.22)	19(52.78)	9(25.00)	21(58.33)	6(16.67)
<i>Z/χ²</i>			0.436		0.952	
<i>P</i>			0.508		0.621	

注:TP 为多西他赛+顺铂方案;TPF 为多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶方案。

2.3 两组患者的实验室检查资料及影像学检查资料分析 有效组 LDH 水平及最大病灶最大径均小于无效组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 影响疗效的 Logistic 回归分析结果 以疗效评价作为因变量,以单因素分析 $P<0.05$ 的指标作为自变量(具体赋值见表 4)进行 Logistic 回归分析,结果

显示,治疗前 EBV-DNA 拷贝量($OR=1.789,95\%CI:1.033\sim3.189$)及 LDH 水平($OR=1.024,95\%CI:1.011\sim1.039$)是影响疗效的独立危险因素,而治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值($OR=0.775,95\%CI:0.701\sim0.875$)是影响疗效的独立保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者的实验室检查资料及影像学检查资料分析[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	实验室检查资料		
		Hb(g/L)	LDH(U/L)	ALP(U/L)
有效组	95	123.11(115.98,137.64)	196.47(179.58,219.59)	97.97(90.25,105.25)
无效组	36	122.22(120.94,132.08)	229.42(214.21,242.77)	101.57(91.31,106.73)
Z		1.042	5.501	0.289
P		0.161	<0.001	0.773

组别	n	实验室检查资料		影像学检查资料	
		FIB(mg/dL)	D-D(μ g/L)	最大病灶最大径(cm)	转移灶数目(个)
有效组	95	372.14(343.84,402.55)	235.21(204.97,264.96)	3.15(1.86,4.11)	2.18(1.29,2.69)
无效组	36	391.34(360.89,406.42)	250.59(213.96,282.97)	3.72(2.85,4.77)	2.38(1.67,3.17)
Z		1.444	1.078	2.013	1.792
P		0.149	0.281	0.044	0.094

表 4 赋值表

项目	赋值
疗效	1=无效,0=有效
治疗前 EBV-DNA 拷贝量	实测值
治疗后 EBV-DNA 拷贝量	实测值
治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值	实测值
年龄	实测值
放疗	1=否,0=是
LDH 水平	实测值
最大病灶最大径	实测值
转移灶数目	实测值

的预测价值 根据 Logistic 回归分析结果,将治疗前 EBV-DNA 拷贝量、治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值及 LDH 水平纳入对晚期 NC 患者化疗疗效的预测价值 ROC 曲线分析指标,结果显示,治疗前 EBV-DNA 拷贝量、治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值及 LDH 水平对 NC 患者化疗疗效的预测均有一定价值($P<0.05$),见表 6、图 1、表 7;Z 检验结果显示,治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值及 LDH 水平对 NC 患者化疗疗效的预测效果明显优于治疗前 EBV-DNA 拷贝量($Z=2.681,2.521,P=0.007,0.024$),但二者之间预测效果比较,差异无统计学意义($Z=0.313,P=0.754$)。

2.5 EBV-DNA 动态监测结果对 NC 患者化疗疗效

表 5 影响疗效的 Logistic 回归分析结果

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
治疗前 EBV-DNA 拷贝量	0.582	0.295	3.888	0.049	1.789	1.003~3.189
治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值	-0.255	0.051	24.763	<0.001	0.775	0.701~0.857
LDH 水平	0.024	0.007	10.909	0.001	1.024	1.011~1.039
常量	-8.782	2.808	9.784	0.002	—	—

注:—表示无数据。

表 6 NC 患者化疗疗效预测 ROC 曲线数据比较

因素	截断值	SE	P	AUC	95%CI
治疗前 EBV-DNA 拷贝量	>2.45	0.047	0.001	0.692	0.601~0.785
治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值	<13.91	0.034	<0.001	0.828	0.781~0.913
LDH 水平	>204.66 U/L	0.038	<0.001	0.812	0.737~0.887

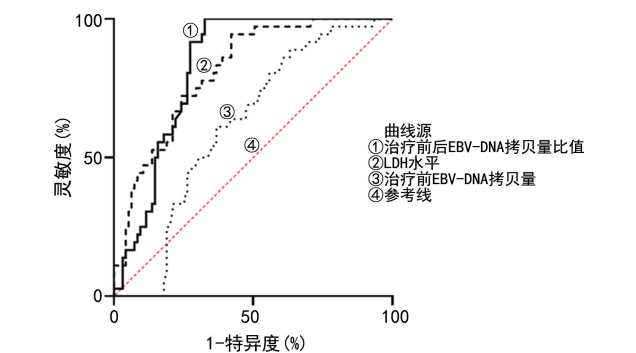


图 1 动态监测 EBV-DNA 对 NC 患者化疗疗效的预测价值

表 7 动态监测 EBV-DNA 对 NC 患者化疗疗效的价值 (%)

因素	灵敏度	特异度	阴性 预测值	阳性 预测值
治疗前 EBV-DNA 拷贝量	37.50	93.02	42.11	91.67
治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值	53.22	95.56	69.47	91.67
LDH 水平	45.94	96.49	57.89	94.44

3 讨 论

化疗是针对晚期 NC 患者有效的治疗手段之一，在国内外多个指南中均推荐将此种方式联合放疗应用于晚期 NC 患者的治疗，均取得较好的疗效^[11-12]。PRAYONGRAT 等^[13]研究指出，治疗前后不同时间点的 EBV-DNA 动态拷贝量与患者预后明显相关，说明 EBV-DNA 与 NC 患者治疗疗效可能存在一定的相关性。目前，对于 NC 患者疗效的判定依赖于 PET-CT 等影像学检查，其价格高昂，会导致患者经济负担加重，对于普通 NC 患者的后续治疗将产生不利影响^[14-15]。

LDH 是人体糖无氧酵解及糖异生的重要介质，其可以充当丙酮酸与 L-乳酸之间的氧化还原反应关键酶，同时参与 α -酮酸的合成及代谢^[16]。LONG 等^[17]研究指出，LDH 的亚型 LDH-5 可影响瘤体的浸润与转移。本研究指出，LDH 水平升高会导致疗效明显下降，主要原因有以下几点：(1)LDH-5 可以通过促进病灶内原癌基因激活的淋巴细胞向周围扩散，导致局部药物浓度下降，从而降低疗效^[18]；(2)LDH-5 还能促进瘤灶内血管内皮生长因子的分泌，造成瘤体血流相对丰富，从而导致血型播散的可能性加大；(3)

LDH 与缺氧诱导因子的分泌有密切关系，虽然目前机制尚未完全被发现，但缺氧诱导因子与 LDH 水平呈正相关。YEH 等^[19]研究中缺氧诱导因子是导致恶性肿瘤患者产生药物抵抗的重要原因。本研究还得出 LDH 水平对患者化疗疗效有较好的预测作用，但是灵敏度仅为 45.94%，需要在今后的研究中开展联合检测以提升预测的灵敏度。

既往研究中 EBV-DNA 拷贝量均是原始数据^[20]，由于部分患者拷贝量相对较大，可能会出现绝对值数较大而导致数据灵敏度下降，故本研究对 EBV-DNA 拷贝量取对数后进行比较，使数据更加平稳，降低范围过大引起的灵敏度下降、数据共线性及异方差等问题。通过取对数后的拷贝量分析结果显示，治疗前 EBV-DNA 拷贝量、治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值对 NC 患者化疗疗效均有一定预测价值，治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值对预后的预测效果更好。采用 EBV-DNA 动态监测价值与 NC 的关系在王勇利等^[21]的研究中已经得到了证实，其相对于单个时间点 EBV-DNA 拷贝量监测具有更好的客观性。NC 患者 EBV-DNA 拷贝量与肿瘤负荷存在一定关系，但部分患者由于个体原因造成对化疗不敏感而导致病灶未得到有效缓解，从而可能出现治疗前 EBV-DNA 拷贝量较高的患者由于敏感程度较高，治疗后该指标下降较明显，而部分治疗前该值较低的患者，可能出现治疗后缓解不明显导致该指标较高的情况。虽然既往有研究指出治疗前后 EBV-DNA 拷贝量与患者治疗疗效均有一定相关性^[22-23]，但受上述因素的影响会导致预测出现偏差。加之治疗前 EBV-DNA 拷贝量对治疗后的拷贝量也存在明显影响，单纯使用某个时间点的拷贝量可能会受其他因素的干扰而导致预测不准确。通过动态监测并计算治疗前后 EBV-DNA 拷贝量比值，能较好地反映治疗前后 EBV-DNA 拷贝量的改变情况，同时有效排除基线指标对治疗中相关指标的影响，故对于疗效有更好的预测价值。

本研究为单中心小样本研究，同时由于时间及实验经费限制，对于患者 EBV-DNA 动态监测时间点相对有限，故结果可能存在偏倚；EBV-DNA 拷贝量动态监测指标预测 NC 患者化疗疗效的灵敏度仅为 53.22%，还有进一步提升的空间。但本研究对 EBV-DNA 拷贝量动态监测指标与 NC 患者化疗疗效之间

的相关性结果是肯定的,这能为今后临床工作中对提升 NC 患者治疗后疗效评价的准确性提供参考,同时也会在今后进一步扩大样本年龄、疾病分期等影响疗效指标的取样范围,对本结果进行深入验证。

综上所述,EBV-DNA 拷贝量动态监测指标对晚期 NC 患者化疗疗效有较好的预测价值,可以将其纳入评价 NC 患者化疗的体系中。

参考文献

[1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.

[2] CHUA M L, SUN Y, SUPLOT S. Advances in nasopharyngeal carcinoma- " west meets east" [J]. Br J Radiol, 2019, 92(1102): 20199004.

[3] 宗井凤, 郑瑜宏, 林城, 等. 血浆 EBV DNA 监测鼻咽癌治疗疗效意义[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(12): 881-884.

[4] QU H, HUANG Y, ZHAO S, et al. Prognostic value of epstein-barr virus DNA level for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 8128 cases[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020, 277(1): 9-18.

[5] ADELSTEIN D, GILLISON M L, PFISTER D G, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2. 2017[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(6): 761-770.

[6] 许庚. 耳鼻咽喉科疾病临床诊断与治疗[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2011: 924-926.

[7] 万鹏, 袁祖国, 杨辉, 等. 多西他赛和顺铂联合氟尿嘧啶治疗鼻咽癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(22): 2243-2246.

[8] LEE A W, NG W T, PAN J J, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2018, 126(1): 25-36.

[9] MESÍA R, PASTOR M, GRAU J J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of nasopharyngeal carcinoma 2013[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(12): 1025-1029.

[10] TROTTI A, BYHARDT R, STETZ J, et al. Common toxicity criteria: version 2. 0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(1): 13-47.

[11] ZHANG Y, CHEN L, HU G Q, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. N Engl J Med, 2019, 381(12): 1124-1135.

[12] TAM M, LEE A, WU S P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in local-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a national cancer database analysis [J]. Laryngoscope, 2018, 128(12): 2770-2777.

[13] PRAYONGRAT A, CHAKKABAT C, KANNARUNIMIT D, et al. Prevalence and significance of plasma epstein-barr virus DNA level in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Radiat Res, 2017, 58(4): 509-516.

[14] LV W, YUAN Q, WANG Q, et al. Radiomics analysis of PET and CT components of PET/CT imaging integrated with clinical parameters: application to prognosis for nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Imaging Biol, 2019, 21(5): 954-964.

[15] LV J, CHEN Y, ZHOU G, et al. Liquid biopsy tracking during sequential chemo-radiotherapy identifies distinct prognostic phenotypes in nasopharyngeal carcinoma[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3941-3945.

[16] ŽDRALEVIC M, BRAND A, DI IANNI L, et al. Double genetic disruption of lactate dehydrogenases A and B is required to ablate the "warburg effect" restricting tumor growth to oxidative metabolism[J]. J Biol Chem, 2018, 293(41): 15947-15961.

[17] LONG G, TANG W, FU X, et al. Pre-treatment serum lactate dehydrogenase predicts distant metastasis and poor survival in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2019, 10(16): 3657-3664.

[18] CHEN Z, GUO Q, LU T, et al. Pretreatment serum lactate dehydrogenase level as an independent prognostic factor of nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiation therapy era[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(1): 437-445.

[19] YE H C F, HO C Y, CHIN Y C, et al. Pretreatment age and serum lactate dehydrogenase as predictors of synchronous second primary cancer in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncol, 2020, 110(1): 104990.

[20] CHAN A T C, HUI E P, NGAN R K C, et al. Analysis of plasma epstein-barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 10: 777847-777849.

[21] 王勇利, 司勇锋, 何宁, 等. 鼻咽癌治疗前后 EB 病毒 DNA 载量的动态观察及其临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(11): 801-804.

[22] WANG W Y, LIN T Y, TWU C W, et al. Long-term clinical outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with post-radiation persistently detectable plasma EBV DNA [J]. Oncotarget, 2016, 7(27): 42608-42616.

[23] 王惠丽, 许潇天, 肖建平, 等. 鼻咽癌患者血浆 EBV-DNA 检测的临床价值[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(6): 543-547.