

鼻咽癌早期筛查的研究进展

邱 烨,张俊杰

(长沙市第一医院 耳鼻咽喉头颈外科,湖南 长沙 414000)

摘 要: 鼻咽癌作为我国南部地区常见的恶性肿瘤,对人类健康及生命带来了极大的危害,鼻咽癌的病理及解剖特性决定了其以放射治疗为主的治疗方法,鼻咽癌的分期与患者的预后密切相关,因此早期干预可以极大地提高患者的远期生存率,而寻找合适的筛查手段对鼻咽癌的早期发现至关重要,基于此,本文对鼻咽癌的早期筛查的研究新进展作一综述。

关 键 词:鼻咽癌;筛查手段;预后
中图分类号:R739. 63

Advances in screening of early-stage nasopharyngeal carcinoma

QIU Ye, ZHANG Junjie

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The First Hospital of Changsha, Changsha 414000, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a common malignant tumor in southern China. NPC is extremely harmful to human life and health. The pathological and anatomical characteristics of NPC determine its radiotherapy-based treatment. The clinical stages of NPC is closely related to the prognosis of NPC patients. Therefore, early intervention can greatly improve the long-term survival rate of the patients. It is crucial for early detection of NPC by finding an appropriate screening. Hence, this paper reviews the advances in screening of early-stage NPC.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; Screening methods; Prognosis

鼻咽癌是指发生于鼻咽腔顶壁与侧壁的恶性肿瘤,并且已逐渐成为耳鼻咽喉头颈外科的主要恶性肿瘤。根据国际癌症研究所(international agency for research on cancer, IARC)发布的全球鼻咽癌数据库,我国的鼻咽癌占全球鼻咽癌发病和死亡的38.29%和40.14%,均高于世界平均水平^[1]。而鼻咽癌在我国南部地区(广东、广西、湖南等)更为流行^[2]。付振涛等^[3]对2017年全国肿瘤449个登记中心的数据进行评估,全国鼻咽癌新发病例数估计为4.46万例(男性约3.16万例,女性约1.30万例),占全部恶性肿瘤的1.17%,居恶性肿瘤发病顺位第20位。鼻咽癌具有明显的地区分布特点,肿瘤登记处均集中于广东省和广西壮族自治区,其发病率及死亡率均高于全国平均水平。男性发病率及死亡率均高于女性,发病以青壮年为主,死亡以中老年为主。早期鼻咽癌症状表现不明显,可表现为原发

灶局部症状,包括回吸性涕血/鼻出血、鼻塞、耳鸣/耳闷、听力下降、头痛、复视等症状,继续进展后可表现为远处转移症状,如颈部淋巴结肿大等^[4]。因鼻咽癌所处位置狭窄,并且容易扩散转移,决定了放疗为其主要的治疗方式。鼻咽癌越早发现越早干预,对患者的预后越好。因此笔者认为寻找适合的、能广泛开展的鼻咽癌早期筛查手段显得极为重要。

1 EB病毒(Epstein-Barr virus)及其相关抗体的检测

据大量研究证明,EB病毒是疱疹病毒γ亚科中唯一能引起人类感染的淋巴病毒,是上世纪50年代在电镜下首次观察到的疱疹病毒样颗粒,EB病毒感染细胞在体内以两种方式存在,潜伏期感染及裂解期感染。潜伏期感染状态时EB病毒不进行繁殖与复制,但在一定体外条件刺激下潜伏期感染细胞可裂变,促使病毒在细胞中扩散,病毒裂解后环状游离体基因裂解为线状DNA,并进行复制表达出相应的蛋白,进一步发展后可导致鼻咽癌、Burkitt淋巴瘤、

基金项目:吴阶平医学基金会(320. 6750. 17061)。
第一作者简介:邱 烨,女,硕士,住院医师。
通信作者:张俊杰,Email: junjiezhang1968@163. com

传染性单核细胞增多症、霍奇金病等恶性肿瘤。因此,EB 病毒被 IARC 列为 I 类致癌物,其中 EB 病毒与鼻咽癌关系最为密切^[5-6]。根据鼻咽癌分化类型的不同,在中国南方及东南亚等特定地区,EB-DNA 在非分化型鼻咽癌中表达率几乎达 100%^[7-8]。EB 病毒潜伏感染鼻咽上皮细胞被认为是上皮细胞癌变机制中的关键步骤,据研究,EB 病毒感染细胞后可发生基因重组,表达后的病毒基因可产生不同的抗原,核抗原(epstein-barr nuclear antigen,EBNA)、膜抗原(membrane antigen,MA)、早期抗原(early antigen,EA)、衣原抗原(virus chlamydia antigen,VCA)、淋巴细胞识别膜抗原(lymphocyte detected membrane antigen,LYDMA),不同的抗原可诱导产生不同的抗体,通过免疫荧光、免疫印迹、酶联免疫吸附试验(ELISA)和聚合酶链式反应(PCR)等方法检测血清中的抗体,可为临床诊断提供一定的依据^[9]。EB 病毒裂解感染后产生早期基因 *BZLF1* 和 *BRLF1*,分别表达编码出 Zta 蛋白及 Rta 蛋白,其中 Rta-IgG 可作为早期 EB 病毒复测的指标,因其在鼻咽癌诊断中具有较高的灵敏度及特异度,是目前临床用来筛查鼻咽癌的指标之一。而 Rta-IgA 则考虑与临床分期及预后有关,有望成为鼻咽癌复发、转移的重要预测指标^[10]。张晓婷等^[11]认为 PCR 法检测鼻咽拭子 EB 病毒潜伏膜蛋白(LMP-1)基因水平具有较高的诊断价值。张杰铭等^[12]通过荟萃分析发现 MicroRNAs 作为鼻咽癌诊断的生物标志物在鼻咽癌筛查中具有重要的潜在价值。Jiang 等^[13]发现由 EB 病毒的 BamHI 区编码的 BART microRNA 在鼻咽癌中含量丰富,对鼻咽癌的早期诊断具有潜在价值,通过病例对照试验,认为 EB 病毒 microRNA BART2-5p 可能是早期检测鼻咽癌的有价值的生物标志物。随着研究的进一步深入,认为潜在 EB 病毒肿瘤细胞中存在一个独特的肿瘤微环境和胞内改变细胞信号传导,有助于肿瘤的转移。荧光 PCR 技术血浆检测 EBV-DNA 是目前临床应用最广泛的鼻咽癌标志物,但目前除了检测血浆中的 EBV-DNA 外,鼻咽拭子细胞学检测 EBV-DNA 也逐渐用于更高灵敏度和特异度的鼻咽癌检测^[14-15]。Tan 等^[16]发现鼻咽癌多高发于全球经济较落后的地区,并探索了一种非侵入性鼻洗液作为鼻咽癌筛查的手段,对于缺乏医疗机构和耳鼻咽喉医师的偏远地区的鼻咽癌筛查特别有用,并且可能鼓励频繁测试不愿接受血液检测的高风险人群中。除此之外,罗泳林等^[17]通过定量逆转录 PCR 检测 lncRNA 分子在鼻咽癌患者中的表

达,发现 NEAT1、H19 和 MALAT1 等可能是鼻咽癌诊断潜在的分子标志物。笔者认为,EB 病毒的检测作为鼻咽癌广泛筛查手段的一种方式,具有一定的积极意义,但在两广、湖南、福建等鼻咽癌高发地区,仅用其作为单一检测鼻咽癌的方式的特异性不高,且其他疾病例如:传染性单核细胞增多症、Burkitt 淋巴瘤等都会引起 EB 病毒检测阳性结果,因此仅以 EB 病毒检出率为鼻咽癌的普遍筛查手段,并无确切权威论据及定义,还会无故增加患者的焦虑情绪,故需寻找更加适合鼻咽部解剖且不会给患者造成太大痛苦的特异性更高的手段来辅助筛查。

2 上皮细胞稳定性 FH 检测技术

FH 物质是细胞游离亚铁原卟啉(cells free ferrous protoporphyrin)的简称,它广泛存在于人体的细胞线粒体内。在肿瘤的发生过程中,原癌基因激活、抑癌基因(特别是 p53)突变或缺失发挥重要作用。在致癌因子的共同作用下,细胞在能量代谢及线粒体呼吸方面表现出显著变化(即瓦氏效应)。细胞重新编排导致蛋白中心复合体中 FH 物质的沉积,随后,FH 物质在细胞蛋白中脱落,从细胞中析出,成为细胞游离亚铁原卟啉。肿瘤组织从癌前病变逐渐发展为浸润癌、转移癌的过程中,细胞损伤不断加重,导致溶酶体内蛋白水解酶不断溢出,细胞自溶加重,FH 物质渗出增加,因此检测 FH 的含量可以提示细胞恶变的严重程度^[18-19]。在 Hu 等^[20]的研究中,也论证了 FH 物质及人乳头状瘤病毒(human papilloma virus,HPV)联合检测可提高宫颈癌及癌前病变筛查的特异性。笔者认为,FH 物质在细胞分子水平层面给肿瘤细胞的筛查提供了新的思路,但因观点较为新颖,目前暂无确切且权威的理论数据支持,需进一步探索其科学性及其可行性,但仍不失为未来研究鼻咽癌筛查的一个热门方向。

3 内镜及影像学等检查

鼻咽癌因其解剖位置隐蔽,早期症状不明显等而不易被早期发现,通常发现鼻咽癌时多已有颈部淋巴结转移或周围组织被侵犯,对患者的预后及生存质量造成较大的影响,因此在中国南部等鼻咽癌高发地区为了提高鼻咽癌的检出率,何季芳等^[21]学者已开始实施了在内镜下对鼻咽部的检查,包括间接鼻咽镜、鼻内镜及纤维内镜等检测手段,内镜下检

查鼻咽部的形态特点,检查有无溃疡、隆起及结节等病理性改变,对于高度怀疑癌变的组织进行活检确诊,显示了内镜在鼻咽癌筛查中的积极意义。有文献指出,在普通白光下对鼻咽部原发灶反复活检不利于鼻咽癌患者预后^[22],因此沈佳等^[23-24]进一步研究了在窄带成像内镜(narrow band imaging, NBI)下对鼻咽癌的检出率,NBI 在普通内镜的基础上增加一个滤光器,可以显示出鼻咽部黏膜上皮毛细血管的结构和形态,并且使病变区域显示为棕褐色,可更好的观察病变部位的形态学改变,因而提高了鼻咽癌的检出率,但因类似实验仅在我国有数据,并无国外的实验数据,考虑与鼻咽癌的流行地区有关,因此 NBI 筛查鼻咽癌技术仍需大量的临床研究数据支持。但 Yeung 等^[25]通过比较 NBI 和白光内镜检查研究的荟萃分析,发现两种模态之间的接收器工作特性曲线没有显著差异。因内镜系统下检查鼻咽癌仅局限于黏膜上改变,而对于黏膜下改变则依赖于 CT/MR 等影像学检查,龚思华等^[26]提出 MRI 应用于鼻咽癌诊断准确率要高于 CT,尤其是对于鼻咽部、颅底部的肿瘤检测。但对于直径小于 5 mm 的原发灶的显影,CT 及 MR 均有一定程度的局限性,而 PET-CT 技术结合代谢及解剖成像,准确显示显像剂异常聚集部位,可以显示直径为 3~5 mm 的原发灶,因此可更好的辅助临床诊断^[27]。笔者认为,内镜检查操作过程复杂,且与操作医师的经验及技术有关,而 CT/MR 检查费用较高,虽不利于其作为一个普遍筛查的手段,但对于鼻咽癌高发地区来说,能尽早地筛查出鼻咽癌对于患者预后意义重大,因此如何减少社会宏观投入对于鼻咽癌筛查极为重要,同时在内镜下行鼻咽部检查时,如何做到减少误诊及漏诊率,避免给患者带来多次不必要的检查及活检,也是我们需思考的问题,尽管如此,内镜及影像学检查在鼻咽癌的早期筛查中仍是不可缺失的重要部分。

4 展望

鼻咽癌作为耳鼻咽喉科常见的致死率较高的恶性肿瘤之一,其危害是巨大的,如何提高鼻咽癌的早期检出率对于降低其死亡率意义重大,因此寻找灵敏度及特异度均高的筛查手段是目前亟待解决的难题。目前已采用的上述筛查手段均有其积极的意义,但也有其局限性,如何更好地利用其优缺点在不同地区开展适合当地的筛查方式值得我们进一步

探索。

参考文献:

- [1] 梁铨,杨剑,高婷,等. 中国鼻咽癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2016,25(11):835-840.
- [2] 何佳,骆文龙. 鼻咽癌早期诊断的研究新进展[J]. 科学咨询(科技·管理),2017,18(11):51-53.
- [3] 付振涛,郭晓雷,张思维,等. 2014 年中国鼻咽癌发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤杂志,2018,40(8):566-571.
- [4] 郑荣辉,孔彩琴,田允鸿,等. 广东鼻咽癌早期发现与误诊况况临床定量研究[J]. 实用医学杂志,2016,32(12):1952-1955.
- [5] Yoshizaki T, Kondo S, Endo K, et al. Modulation of the tumor microenvironment by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2018, 109(2): 272-278.
- [6] 赵新星,张龙城. 鼻咽癌与 EB 病毒立即早期蛋白的应用进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(13):1078-1083.
- [7] Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1732):20160270.
- [8] Raab-Traub N. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving role for the Epstein-Barr virus[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390(1):339-363.
- [9] 吴尚文. EB 病毒抗体诊断方法研究进展[J]. 中国当代医药, 2013,20(8):21-22,24.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤标志物专业委员会鼻咽癌标志物专家委员会. 鼻咽癌标志物临床应用专家共识[J]. 中国癌症防治杂志, 2019,11(3):183-193.
- [11] 张晓婷,杨佩浓. EB 病毒 LMP-1 筛查鼻咽癌的诊断效果分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2018,34(4):466-467.
- [12] 张杰铭,卢敏贞. 循环中 microRNA 用于诊断鼻咽癌的 Meta 分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(6):517-524.
- [13] 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]. Int J Cancer, 2018, 143(12): 3209-3217.
- [14] Zhao CX, Zhu W, Ba ZQ, et al. The regulatory network of nasopharyngeal carcinoma metastasis with a focus on EBV, lncRNAs and miRNAs[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(11): 2185-2209.
- [15] Lam WKJ. Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma[J]. F1000Res, 2018, 7.
- [16] Tan GW, Sivanesan VM, Abdul Rahman FI, et al. A novel and non-invasive approach utilising nasal washings for the detection of nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 145(8): 2260-2266.
- [17] 罗泳林,陆爱英,蔡永林,等. 血浆长链非编码 RNA NEAT1 和 H19 及 MALAT1 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2018,24(3):230-235.
- [18] Jiang P, Du W, Wang X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase [J]. Nat Cell Biol, 2011,13(3): 310-316.

[19] Jian L, Jun LY, Qing L, et al. Risk evaluation of cervical cancer progress by screening human papillomavirus DNA, E6/E7 mRNA and protein, and cell free ferrous protoporphyrin[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9 (10): 19741 – 19748.

[20] Hu YJ,Zhang HP,Zhu B,et al. The role of FH detection combined with HPV screening on the diagnostic significance of cervical cancer and precancerous lesions[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (19): 6288 – 6293.

[21] 何秀芳,季明芳,傅敏仪,等. 鼻内镜检查在鼻咽癌早诊早治新筛查方案中的应用[J]. 广东医学,2018,39(S2):176 – 178.

[22] Jiang F,Jin T,Feng XL,et al. Repeat biopsy of primary disease negatively affects the outcome of patients with nasopharyngeal cancer treated with definitive intensity-modified radiotherapy: a cohort analysis of 795 patients[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(5): 435 – 440.

[23] 沈佳,韩雪,杜晓东,等. 窄带成像内镜对鼻咽癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(23):1579 – 1584, 1591.

[24] 韦丽宁,陈昊. 窄带成像技术下浅表型鼻咽癌黏膜表面微血管

形态特点及临床价值[J]. 中国内镜杂志,2016,22(12):49 – 54.

[25] Yeung DC,Vlantis AC,Wong EW,et al. A meta-analysis of narrow-band imaging for the diagnosis of primary nasopharyngeal carcinoma[J]. F1000Res,2018,7:759.

[26] 龚思华. 鼻咽癌的 CT 与 MRI 诊断效果对比观察[J]. 影像研究与医学应用,2019,3(5):121 – 123.

[27] 陈月红,刘家佳,李仕晟,等. PET-CT 在鼻咽癌诊断应用中的新进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2014,20(5):467 – 470.

(收稿日期:2019 – 03 – 03)

本文引用格式:邱 烨,张俊杰. 鼻咽癌早期筛查的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(2):201 – 204. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002023

Cite this article as: QIU Ye, ZHANG Junjie. Advances in screening of early-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26 (2): 201 – 204. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002023

(上接第 200 页)

方面无特效药,主要是对症治疗。鼻出血通常是首发症状,目前无根治方法,主要是进行预防及止血处理,预防措施包括:提高房间空气湿度、禁止挖鼻、使用鼻腔湿润剂及控制血压等,止血处理主要包括:电烧灼、鼻中隔成形术和血管栓塞等。鼻腔填塞及抽出会进一步损伤鼻腔黏膜引起再出血,故对于 HHT 患者,鼻腔填塞应慎重。合并肺动静脉瘘或脑动静脉瘘的患者,可采用手术或经导管血管栓塞法^[3];胃肠出血的治疗方法主要包括激光、氩气刀、热探针凝固、局部注射乙醇和硬化剂等^[4];肝脏的动静脉畸形无症状可无需处理,对于必需治疗的患者,肝移植是目前有效的治疗方法^[5]。皮肤的毛细血管扩张,一般不需处理,若病变部位出血或患者对外观有要求可应用激光切除病灶。

综上所述,HHT 是一种少见的常染色体显性遗传疾病,诊断基于库拉索标准,治疗方面目前无特效药物,主要为预防及对症处理。

参考文献:

[1] Kamath N, Bhatia S, Singh H, et al. Hereditary hemorrhagic tel-

angiectasia[J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(3): 125 – 128.

[2] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome)[J]. Am J Med Genet, 2000, 91(1): 66 – 67.

[3] White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 1996, 7(6): 787 – 804.

[4] Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, et al. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation[J]. Gastrointest Endosc, 2001, 54(4): 525 – 527.

[5] McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis[J]. Genet Med, 2011, 13(7): 607 – 616.

(收稿日期:2019 – 03 – 18)

本文引用格式:石书婧,王会青,梁 华,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症致反复鼻出血 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020,26(2):200,204. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002022